

# ACTA PÆDIATRICA

---

## REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,  
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HEL-  
SINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN,  
CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. J. VAN LOO-  
KEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA:  
TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN  
SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-  
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Supplementum I

1943

---

---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag*  
UPPSALA 1943

# ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

33 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

---

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

# ACTA PÆDIATRICA







AUS DER PÄDIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK, LUND.

CHEFARZT: PROFESSOR DR. STURE SIWE.

\*

STUDIEN ÜBER DAS KLINISCHE  
BILD DER LEUKOSEN UND DER  
SOG. LEUKÄMOIDEN REAK-  
TIONEN IM KINDESALTER

VON

OLOF BRANDBERG

ACTA PÆDIATRICA, VOL. XXX, SUPPLEMENTUM I

---

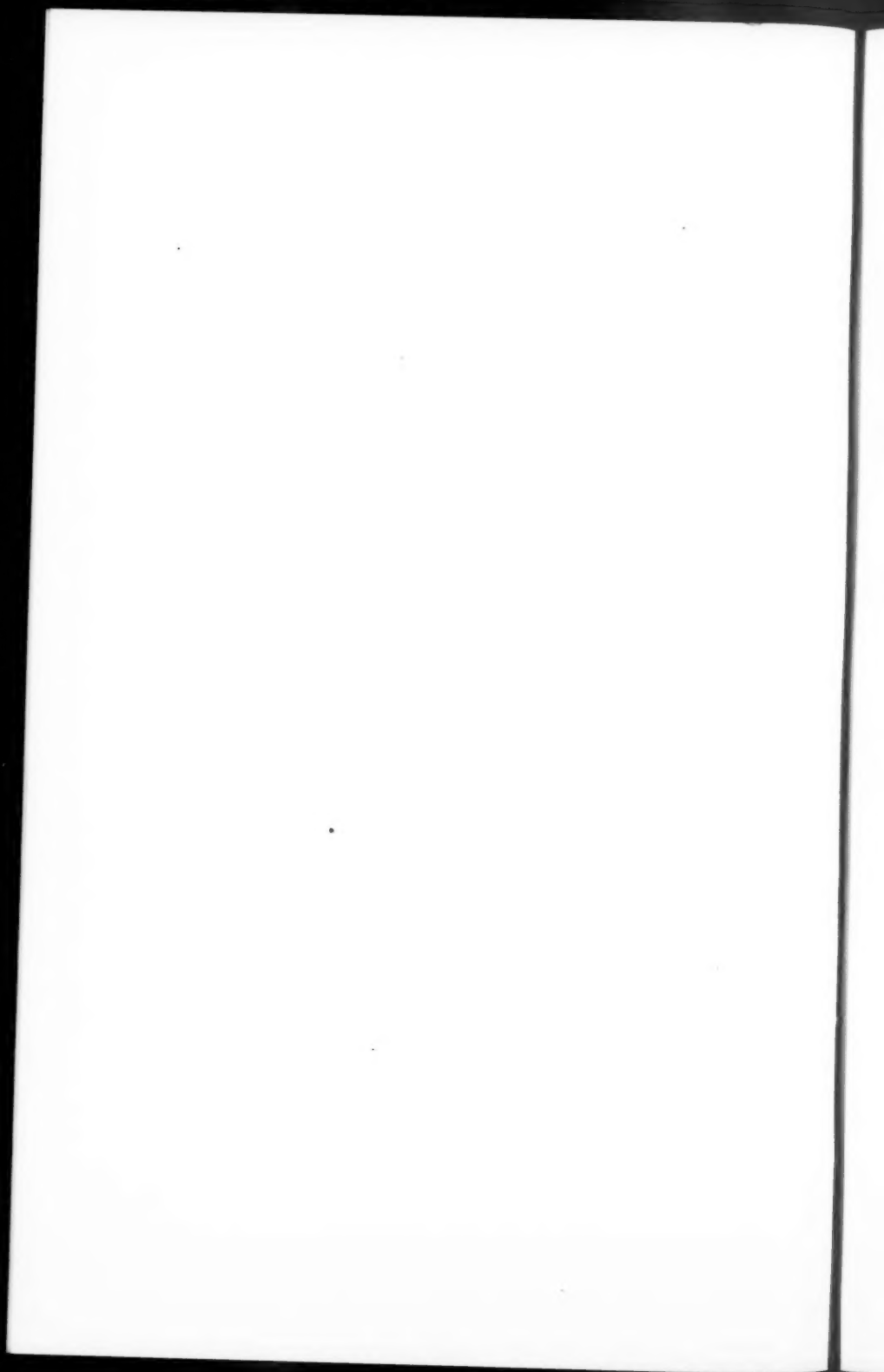
*Stockholm 1943*

UPPSALA 1943

ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI A.-B.

49127

*Dem Andenken  
meiner Eltern*



## Inhaltsverzeichnis.

	Seite.
Vorwort . . . . .	7
Einleitung . . . . .	9
Verzeichnis der Fälle . . . . .	11
Kap. I. Einführung . . . . .	13
Kap. II. Das Material . . . . .	19
A. Grösse und Zusammensetzung des Materials . . . . .	19
B. Kritik des Materials . . . . .	20
C. Zusammenfassung . . . . .	29
Kap. III. Statistische Methodik . . . . .	30
Kap. IV. Übersicht über das weisse Blutbild der Fälle . . . . .	31
A. Die Leukocytenzahl . . . . .	31
B. Das Verhältnis zwischen lymphatischen (+ sonstigen mononukleären) Zellelementen und granulierten Zellelementen . . . . .	35
C. Zusammenfassung . . . . .	41
Kap. V. Auftreten und Verlauf der Leukosen . . . . .	42
A. Die allgemeine Häufigkeit der Leukosen . . . . .	42
B. Die Verteilung nach dem Alter . . . . .	44
C. Die Verteilung nach dem Geschlecht . . . . .	50
D. Die Relation zwischen lymphatischen und myeloischen Leukosen . . . . .	51
E. Die Krankheitsdauer . . . . .	52
F. Über die jahreszeitlichen Schwankungen der Leukosen . . . . .	60
G. Zusammenfassung . . . . .	63
Kap. VI. Das klinische Bild der Leukosen . . . . .	64
1. Einleitung . . . . .	64
2. Am eigenen Material erhobene Befunde . . . . .	67
A. Der Allgemeinzustand . . . . .	68
B. Blässe und Anämie . . . . .	69
Zusammenfassung . . . . .	84
C. Hämorrhagische Diathese . . . . .	84
Zusammenfassung . . . . .	93
D. Leukosen mit vergrösserten oberflächlichen Lymphknoten und mediastinalen Geschwülsten. Lymphosarkom-Leukose . . . . .	94
a. Eigene Fälle (S. 97). b. Mediastinallymphknoten und Thymusvergrösserung (S. 99). c. Lymphknotentumoren vom Typus des Lymphosarkoms, in ein Krankheitsbild vom Typus der lymphatischen Leukose übergehend (S. 107). d. Zusammenfassung (S. 111).	
E. Milz- und Lebervergrösserung . . . . .	113

	Seite.
F. Urogenitalsymptome bei Leukose . . . . .	117
Zusammenfassung . . . . .	125
G. Ophthalmologische Veränderungen bei Leukose . . . . .	126
Zusammenfassung . . . . .	130
H. Speichel- und Tränendrüenschwellung (Mikulisches Syndrom) bei Leukose . . . . .	130
Zusammenfassung . . . . .	137
I. Neurologische Symptome bei Leukose . . . . .	138
Zusammenfassung . . . . .	144
J. Haut- und Schleimhautveränderungen bei Leukose . . . . .	145
Zusammenfassung . . . . .	152
K. Skelettveränderungen . . . . .	153
Zusammenfassung . . . . .	158
L. Sonstige leukotische Organveränderungen . . . . .	159
a. Leukotische Tumoren im Darm (S. 159). b. Leu- kotische Veränderungen der Zungenfollikel und Tonsillen (S. 160). c. Leukose mit Lungenver- änderungen (S. 160). d. Leukose mit Herzver- änderungen (S. 161).	
M. Körpertemperatur und Grundumsatz bei Kinderleukosen	161
Zusammenfassung . . . . .	166
N. Blutsenkungsreaktion (SR) bei Kinderleukosen . . . . .	166
Zusammenfassung . . . . .	170
Kap. VII. Familiär auftretende Leukosen . . . . .	171
Zusammenfassung . . . . .	176
Kap. VIII. Leukosen von weniger häufigem Typus . . . . .	176
Das Problem Monocytenleukose-Retikulose . . . . .	177
a. Ein Fall von Monoblastenleukose (S. 181). b. Ein Fall von aleukämischer Retikulose (LETTERER-SIWE) (S. 188). c. Diskussion (S. 194). d. Aleukämische myeloische Leukose mit Tumorenbildung (S. 196). e. Zusam- menfassung (S. 210).	
Kap. IX. Leukämoide Reaktionen (LR) im Kindesalter . . . . .	212
a. Einleitung (S. 212). b. Das pathologisch-anatomische Bild bei LR (S. 213).	
1. LR bei akuten Infektionen (S. 215). 2. LR bei chronischen Infektionskrankheiten (S. 234). 3. LR bei Osteoarthritis (S. 238). 4. LR bei malignen Tumoren (S. 238). 5. LR bei verschiedenen anä- mischen Zuständen aus mehr oder weniger dunkler Ursache (S. 240). 6. LR bei Vergiftungen (S. 257). 7. LR im Terminalstadium von Krankheiten (S. 258). 8. Zusammenfassung (S. 262).	
Kap. X. Allgemeine Zusammenfassung . . . . .	265
Schrifttum . . . . .	270



## Vorwort.

Den Anstoss zu dieser Arbeit bekam ich im Herbst 1940, als an der hiesigen Kinderklinik einige schwer zu deutende Fälle von Leukose und von leukoseähnlichem Typus eine lebhaftete Debatte veranlassten. Mein Chef, Prof. Dr. S. SIWE, regte mich damals an, das klinische Bild der Leukosen zu studieren und damit einen Beitrag zur Diagnostik dieser Krankheiten zu geben. Das Ergebnis dieses Studiums wird hiermit vorgelegt.

Die Untersuchung entstand in erster Linie an der Pädiatrischen Universitätsklinik zu Lund, deren Direktor Professor Dr. STURE SIWE ist. Herrn Professor SIWE danke ich hiermit wärmstens für die Anregung zu dieser Arbeit, für das nie erlahmende Interesse und seine wertvollen Ratschläge, womit er meine Untersuchungen verfolgt und mich ermutigt hat.

Da die Leukosen im Kindesalter seltene Krankheiten sind, konnte ich mich nicht damit begnügen, nur das Material der Lunder Kinderklinik zu bearbeiten. Dank liebenswürdigem Entgegenkommen der Chefärzte der grösseren schwedischen Kinderkrankenhäuser war es mir möglich, mein Material um mehrere Fälle zu bereichern. Es ist mir ein Bedürfnis, den betreffenden Chefärzten herzlichst zu danken.

So danke ich meinem früheren Chef, Herrn Prof. Dr. I THORLING, von der Kinderklinik des Akademischen Krankenhauses in Uppsala; ferner danke ich Herrn Prof. Dr. A. LICHTENSTEIN, Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt, Stockholm, Herrn Prof. Dr. A. WALLGREN am Göteborger Kinderkrankenhaus, den Herren stellvertr. Professoren C. W. HERLITZ und H. MAGNUSSON, Krankenhaus Norrtull, Stockholm, den Herren Dozenten C. GYLLENSWÄRD, Sachs'sches Kinderkrankenhaus, Stockholm und N. MALMBERG, Kinderkrankenhaus Samariten,

Stockholm, Herrn Prof. Dr. M. LJUNGDAHL, Malmöer Allgem. Krankenhaus, sowie Dr. GRETA MUHL, Flensburgska Vårdanstalten, Malmö.

Dem Direktor der Röntgendiagnostischen Abteilung des Lunder Krankenhauses, Herrn Doz. Dr. H. HELLMER, danke ich für seine bereitwillige Hilfe bei der Bearbeitung des röntgenologischen Materials.

Herrn Dr. NILS-ERIK FREMBERG, Lehrer der Mathematik an der Universität Lund, sage ich herzlichen Dank für Hilfeleistung und Ratschläge in statistischen Fragen.

Meinen Kollegen am Lunder Krankenhaus danke ich gleichfalls für manche fruchtbare Aussprache. Besonders möchte ich in diesem Zusammenhang danken dem Dozenten der Pathologie an der Universität Lund, Herrn Dr. C. G. AHLSTRÖM, der mir auf mancherlei Weise bei den notwendigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen geholfen und mir viele wertvolle Ratschläge gegeben hat.

Den Krankenschwestern der Kinderklinik danke ich herzlich für willkommene Hilfeleistung; besonders danke ich unserer tüchtigen Laboratoriumsschwester, Fräulein FREDRIKA TORSTENSSON, die mich bereitwillig bei der Anfertigung der hämatologischen Präparate unterstützt hat.

Für die deutsche Übersetzung meines Manuskripts danke ich Herrn Sprachlehrer ERNST BLAUERT.

Den Beamten der Lunder Universitätsbibliothek danke ich für entgegenkommende Hilfe bei der Beschaffung der Literatur.

Herrn A. INGERS vom Photographischen Laboratorium des Lunder Krankenhauses danke ich für seine Hilfe bei photographischen Reproduktionen von Präparaten und Journalmaterial.

Herrn BROR HOLM danke ich für sorgfältig gezeichnete Diagramme.

Schliesslich möchte ich meiner Frau wärmstens für ihr ermutigendes Interesse und all ihre wertvolle Hilfe bei der Reinschrift und beim Lesen der Korrekturen danken.

Lund, im Februar 1943.

*Olof Brandberg.*

## Einleitung.

Die Leukosen (Leukämien) sind Gegenstand des Interesses vieler Forscher. Alljährlich erscheinen mehrere einschlägige Arbeiten. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich hauptsächlich mit dem klinischen Bild der kindlichen Leukosen. (Die rein hämatologischen Symptome liessen sich dagegen nicht im Detail studieren, ebenso nicht die pathologisch-anatomischen, und zwar weil das Material, auf welches sich die Untersuchung gründet, kein eingehenderes solches Studium erlaubte.)

Über Leukosen liegen ja bereits zahlreiche ausführlichere Arbeiten vor. An schwedischen Autoren sei LINDBOM genannt, der 1919 ein grösseres Werk über akute Leukämien schrieb, und aus der letzten Zeit liegen Arbeiten von MALMBERG und JELKE vor. Aus der Schweiz erscheinen zahlreiche einschlägige Beiträge; speziell über kindliche Leukosen haben wir WILLIS (1936) ausführliche Monographie; fernere Arbeiten auf diesem Gebiet aus der Schweiz sind von ROHR (1940) und von MOESCHLIN und ROHR (1939) geliefert worden. An neueren deutschen Arbeiten sind zum Beispiel die von SCHULTEN (1942) und WIENBECK (1942) zu nennen, an grösseren amerikanischen Arbeiten die von FORKNER. Einen wertvollen Überblick über die neueren Fortschritte der Leukoseforschung veröffentlichte der Däne ENGELBRETH-HOLM (1939). Von italienischer Seite seien STORTIS und FIESCHIS Arbeiten genannt. Zahlreiche andere Arbeiten verdienen in diesem Zusammenhang Erwähnung, doch geben schon die bereits genannten einen guten Überblick über die Leukosen und ihre Probleme. Die erwähnten Arbeiten sind mit ausführlichen Schrifttumsnachweisen versehen.

Trotz dieser reichen Literatur über die Leukosen finde ich es gerechtfertigt, ausgehend von einem einigermaßen umfassenden Krankenhausmaterial die Klinik der Kinderleukosen zu

studieren, die so oft diagnostische Schwierigkeiten verursacht. Obwohl ich mir der Mängel meines Materials durchaus bewusst bin, hoffe ich doch, dass mein Buch ein einigermaßen vielseitig beleuchtetes klinisches Bild der kindlichen Leukosen geben möge, und gleichzeitig hoffe ich einen Teil der Differentialdiagnostik dieser Krankheiten klarlegen zu können, indem ich über Fälle von sog. leukämoiden Reaktionen bei mehreren verschiedenen Krankheitszuständen im Kindesalter berichte.

Der Kern der vorliegenden Arbeit ist also das Studium der Leukosen. Um der Beschreibung dieser Krankheiten ein gewisses Relief zu verleihen, habe ich mir die Aufgabe gestellt, auch eine Reihe von Krankheiten zu studieren, die ein der Leukose ähnliches Krankheitsbild aufweisen, d. h. »leukämoide Reaktionen« im Sinne KRUMBHAAERS.

---

Das bearbeitete Material wird aus Gründen der Raumerparnis hier nicht veröffentlicht. Es ist in den Universitätsbibliotheken zu Lund und Uppsala sowie in der Bibliothek des Karolinischen Instituts in Stockholm hinterlegt.

Das nachstehende Verzeichnis gibt die Nummern der Fälle in meinem Material sowie die Registernummer der betreffenden Krankenhaustagebücher an.

## Verzeichnis der Fälle.

(Vor den Klammern die Nummer des Falles im Material, in den Klammern die Nummer in den Krankenhaustagebüchern.)

*Pädiatrische Klinik, Lund:* 1 (268/36), 2 (275/36), 3 (89/17), 4 (251/17), 5 (131/18), 6 (313/18), 7 (317/18), 8 (300/39), 9 (781/40), 10 (290/38), 11 (666/38), 12 (615/38), 13 (638/37), 14 (131/19), 15 (189/20), 16 (285/21), 17 (121/36), 18 (146/34), 19 (243/34), 20 (324/34), 21 (129/33), 22 (301/33), 23 (429/33), 24 (46/32), 25 (212/32), 26 (195/31), 27 (249/31), 28 (697/39), 29 (140/35), 30 (25/23), 31 (101/24), 32 (173/24), 33 (312/24), 34 (12/25), 35 (273/25), 36 (184/26), 37 (207/26), 38 (3/27), 39 (74/27), 40 (436/30), 41 (219/36), 62 (832/41), 67 (949/41), 128 (475/41), 131 (165/41), 132 (144/42), 133 (164/42), 134 (933/40), 135 (340/42), 137 (367/42), 138 (780/42), 139 (807/42).

*Pädiatrische Klinik, Uppsala:* 58 (104/37), 63 (303/24), 64 (260/25), 65 (203/27), 66 (340/25), 68 (916/39), 69 (441/40), 70 (408/27), 71 (15/29), 72 (540/29).

*Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt, Med. Abt., Stockholm:* 73 (927/35), 74 (733/35), 75 (433/34), 76 (294/33), 77 (865/34), 80 (440/29), 81 (646/41), 90 (395/28), 91 (175/34), 92 (940/37), 101 (224/41), 102 (849/41), 103 (128/38), 104 (386/37), 126 (338/41), 130 (1119/41).

*Krankenhaus Norrtull, Pädiatrische Klinik, Stockholm:* 52 (23/32), 53 (396/35), 54 (489/37), 55 (399/26), 56 (151/21), 57 (1010/23), 59 (146/24), 60 (672/29), 61 (555/31), 127 (24/9 — 21), 140 (668/42).

*Sachs'sches Kinderkrankenhaus, Stockholm:* 78 (412/40), 79 (17/40), 85 (148/31), 86 (426/18), 87 (267/28), 88 (313/27), 89 (336/39).

*Kinderkrankenhaus Samariten, Stockholm:* 82 (138/13), 83

(132/18), 84 (141/06), 93 (36/15), 94 (9/09), 124 (298/38), 125 (319/38).

*Göteborgs Kinderkrankenhaus, Med. Abt.:* 95 (516/38), 97 (196/29), 98 (766/34), 99 (1139/33), 100 (945/33), 105 (196/36), 106 (782/35), 107 (1241/37), 108 (111/36), 109 (32/36), 110 (10/36), 111 (374/34), 112 (383/37), 113 (1280/24), 114 (715/26), 115 (91/31), 116 (362/30), 117 (385/30), 118 (117/36), 119 (480/39), 120 (280/39), 121 (697/26), 122 (1062/25), 123 (907/27), 136 (30/12 —42).

*Flensburgska Vårdanstalten, Malmö:* 48 (423/40), 49 (76/36), 50 (68/34), 51 (241/29).

*Malmöer Allgem. Krankenhaus, Med. Abt.:* 42 (140/28), 43 (658/31), 44 (63/40), 45 (217/30), 46 (564/32), 47 (2444/39).

*Med. Abt. des Zentralkrankenhauses Eskilstuna:* 129 (949/36).

## I.

### Einführung.

Wie undankbar und entmutigend die Therapie der Leukämie oder, um einen moderneren Ausdruck zu gebrauchen, der *Leukose* auch sein mag, so stellt diese Blutkrankheit gleichwohl ein stets gleichermassen fesselndes Objekt der Forschung dar.

Ihren eigentlichen Ursprung nahm die Leukoseforschung im Jahre 1845, als RUDOLF VIRCHOW den Begriff dieser Erkrankung umriss. Seit jener Zeit hat sie ihre bestimmte nosologische Stellung und wird von den meisten Forschern als eine Krankheit *sui generis* betrachtet.

Auf Einzelheiten pathogenetischer und ätiologischer Fragen einzugehen, ist nicht die Absicht dieser Arbeit. Eine Übersicht über die wichtigsten Epochen in der Geschichte der Leukoseforschung seit VIRCHOW dürfte jedoch am Platze sein.

Das Wichtige an der VIRCHOWschen Auffassung von der Leukose (die er „Leukämie“, „Weissblütigkeit“ nannte) lag darin, dass die Krankheit gegen pyämisch bedingte Erkrankungen abgegrenzt wurde, und dies hat mit der Zeit zu der modernen Auffassung der Krankheit als dem Ergebnis einer Hyperplasie mit Neubildung im onkologischen Sinne geführt. VIRCHOW unterschied zwei Haupttypen: *Leukämie mit Milzhypertrophie* und *Leukämie mit Lymphknotenvergrößerungen*. — Diese klinischen Bilder galten als charakteristisch bis 1870, in welchem Jahre NEUMANN die makroskopisch erkennbaren Veränderungen des Knochenmarks bei der Krankheit entdeckte. Er fügte damit den beiden VIRCHOWschen einen dritten Leukämietypus hinzu, nämlich die *myelogene Leukämie*.

Diese drei Formen galten dann lange als klinische und pathologisch-anatomische Typen. Vom hämatologischen Ge-

sichtspunkt aus war das *qualitative Blutbild*, d. h. der hohe Leukocytengehalt (über 50 000 Leukocyten<sup>1</sup>) das einzige tragende Symptom.

Mit der Entwicklung der Färbungsmethoden, vor allem durch EHRLICH (1891), erfährt der Begriff der Leukämie eine Verschiebung. Man kann von nun an nicht mehr von einer „Leukämie“ im eigentlichen Sinne, d. h. von einer Krankheit mit zahlreichen Leukocyten sprechen. Das Verhältnis zwischen den einzelnen Elementen der Leukocyten sowie — vor allem — die *Qualität der Leukocyten* sind jetzt das Essentielle und bestimmen deshalb den klinischen Typus der Krankheit. Viele Autoren ziehen es daher jetzt vor, von *Leukose* statt von „Leukämie“ zu sprechen; diese Bezeichnung kommt dem Krankheitsbegriff näher und man vermeidet jede Möglichkeit eines Missverständnisses hinsichtlich der quantitativen Veränderungen des Leukocytengehaltes, die das Wort „Leukämie“ bezeichnet. Der Begriff „Leukose“ erscheint mir daher in vielen Beziehungen adäquater.

Mit dem Studium des Blutes im gefärbten Ausstrichpräparat führt sich eine andere Gruppierung der Leukosen ein, die auf den im Blutpräparat dominierenden Zelltypen fusst. So sprechen wir von *lymphatischer, myeloischer, monocytärer, plasmocytärer* und (nach di GUGLIERMO, NOEL und PICARD, NABHOLTZ u. a.) sogar von *erythroblastischer Leukose* usw., je nachdem, ob lymphatische, myeloische, plasmocytäre bzw. erythroblastische Zellelemente im Ausstrichpräparat vorherrschen.

Die ältesten bekannten Typen waren die *chronischen Leukosen*. Schon im Jahre 1857 jedoch wurde eine *akute Leukose* beschrieben (FRIEDREICH); dieser Beschreibung folgten später andere (EBSTEIN 1889, FRAENKEL 1895 u. a.).

Eine Epoche in der Geschichte der Leukoseforschung ist gekennzeichnet durch Beschreibungen von *Mischformen von lymphatischer und myeloischer Leukose*. Um die Jahrhundertwende führten indessen die Forschungen SCHULZES und NAGELIS zu dem Ergebnis, dass man diese Beschreibungen von

<sup>1</sup> Der Ausdruck „Leukocyten“ wird in dieser Arbeit durchweg als Sammelbegriff für alle weissen Blutkörperchen gebraucht.



„Mixtleukämien“ als veraltet abstempeln konnte. Es zeigt sich nämlich, dass die unreifsten myeloischen Zellformen, die Myeloblasten und besonders die Mikromyeloblasten, den Lymphocyten sehr ähnlich sind und neben ganz reifen granulierten Zellen auftreten können, ohne dass man im Präparat Zellen der dazwischenliegenden Evolutionsstufen (wie Promyelocyten, Myelocyten, Metamyelocyten) feststellen könnte. NÄGELI bezeichnet dieses Phänomen als „*Hiatus leucaemicus*“. Dies soll mit anderen Worten heissen, dass die unreifsten myeloischen Zellen, die wir kennen, aus irgendeinem Grunde in die Blutbahn geschleudert werden, lange bevor die karyokinetischen Vorgänge, die zur Bildung reifer Leukocyten führen, wirksam haben werden können. Es liesse sich auch denken, dass die mehr oder weniger „unreifen“ Blutkörperchen, die bei der Leukose auftreten, in Wirklichkeit nicht normale Zellen von unreifem Typus sind, sondern vielmehr *pathologische* Zellformen, denen nicht die Tendenz der normalen Zelle innewohnt, sich dem peripheren Blute solange fernzuhalten, bis ein genügender Reifegrad erreicht ist. Untersuchungen von MOESCHLIN und ROHR (1939) zeigen u. a., dass sich die pathologischen Zellformen bei Leukose durch eine *atypische* Karyokinese mit „Triasterfiguren“ u. a. m. kennzeichnen. Diese Beobachtung hat FIESCHI (1942) indessen nicht restlos bestätigen können. Einen „*Hiatus leucaemicus*“ sieht man bei den Exazerbationen der myeloischen Leukose und zwar besonders *sub finem vitae*. Man begreift daher leicht die Fehldeutung, der zufolge eine myeloische Leukose in eine lymphatische überginge oder umgekehrt; diese Fehldeutung ist um so erklärlicher, als die Myeloblasten ausserdem meist oxydase-negativ sind.

Neben den Typen der lymphatischen und der myeloischen Leukose steht eine dritte Form, zuerst von SCHILLING und RESCHAD (1913) beschrieben, nämlich die *Monocytenleukose*, bei der die Monocyten im Ausstrich überwiegen.

Diese drei Leukoseformen zeigen, dass eines der blutkörperchenbildenden Systeme irgendwie angegriffen ist, was zur Folge hat, dass die Zellprodukte des betreffenden Systems in

Form von mehr oder weniger unreifen Blutkörperchen in grösserer oder geringerer Zahl im peripheren Blute auftreten.

Die grosse Streitfrage dreht sich hier sowohl um die Grundeigenschaften der Krankheit als um die Beziehungen der Blutkörperchenbildung zu den verschiedenen hämatopoetischen Systemen.

NAEGELI verfocht eine Anschauung, die darauf hinauslief, jede Form von Leukose sei das Ergebnis einer *Korrelationsstörung* zwischen den blutbildenden Systemen mit der Folge einer *Hyperplasie* in einem derselben (also Knochenmarkhyperplasie bei myeloischer, Hyperplasie des lymphatischen Gewebes bei lymphatischer Leukose); daneben auch *Metaplasie* mit heterotopen Zellen innerhalb und ausserhalb des eigentlichen blutbildenden Systems (u. a. mit extramedullärer Blutbildung embryonalen Typs vor allem in Leber und Milz). Diese Anschauung berührt eng eine andere Frage, das Problem der Möglichkeit einer anlagebedingten, möglicherweise hereditären Disposition für Leukose.

Gegen diese Anschauung wenden sich mehrere Autoren. Die Ansicht, dass die Krankheit *virusbedingt* sein könne, beruht u. a. auf den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen über die Hühner- und Mäuseleukose (bzw. das Hühner- und Mäusesarkom) von ELLERMANN und BANG, STORTI, BROTTI und MEZZADRA, ENGELBRETH-HOLM und ROTHE MEYER u. a. Diese Form der Leukose lässt sich indessen nicht ohne weiteres in jeder Beziehung mit der menschlichen Leukose vergleichen, doch erlaubt sie zweifellos, wie ENGELBRETH-HOLM (1939) bemerkt, die Annahme, dass irgendein filtrierbares Virus bei der Entstehung von Leukosen (ebenso wie von gewissen Sarkomen) wenigstens ein *beitragender* Faktor sein könne. Was die *akute* Leukose (die lymphatische sowie vor allem die myeloische) mit ihrem ausgeprägt septikämieähnlichen Verlauf betrifft, liegt es nahe, an eine infektiöse Ätiologie zu denken. Hier stossen wir auf die schwersten Probleme in der Hämatologie. Denn die akuten Leukosen bringen uns auf die Frage der äusserst schwer zu deutenden *leukämoiden Reaktionen*, die bei verschiedenen akuten spezifischen und aspezifischen Infek-

tionen ebenso wie bei Vergiftungen und vielen anderen Zuständen auftreten. Diese leukämoiden Reaktionen äussern sich in Form von „Systemreaktionen“, die klinisch und vor allem hämatologisch sich oft sehr schlecht von akuten Leukosen abgrenzen lassen. STERNBERG, GROSSER u. a. möchten auch alle akuten Leukosen als Reaktionsformen bei septischen Zuständen ansehen.

Eine Anschauung, die sowohl alt als neu ist, die aber die meisten Anhänger gefunden haben dürfte, sieht in den Leukosen *neoplastisch* bedingte Krankheiten („cancer du sang“, BARD). Diese Anschauung wird unter den älteren Autoren u. a. von BARD, BANTI und RIBBERT vertreten, unter den modernen von ASKANAZY (1940), RÖSSLE (1939), APITZ (1940) u. a.; und wie bereits erwähnt, hat die experimentelle Virusforschung den Konnex zwischen den Leukosen und gewissen Geschwülsten nachgewiesen. Eine experimentelle Stütze findet die Neoplasie-Hypothese auch darin, dass man mit denselben Stoffen, mit denen Geschwülste hervorgerufen werden, auch Leukose auslösen kann (Indol, Benzolderivate, Teerpräparate u. a.). Einschlägige Untersuchungen liegen vor von BÜNGELER, DOBBERTSTEIN, THOMSEN, MCINTOSH, McDOWELL und wie erwähnt von ENGELBRETH-HOLM u. a. Ihre pathologisch-anatomische Stütze findet diese Hypothese vor allem in den mit den letzten Jahren immer zahlreicher werdenden Beschreibungen *assoziierter Leukosen* mit Kombination beispielsweise von Lymphosarkom und lymphatischer Leukose bzw. Retikulosarkom und Retikuloze usw. (AHLSTRÖM, APITZ, RÖSSLE; LEUCUTIA-EVANS, COOKE, LANDAU, FORCONI und CARERE-COMES u. a.).

ASKANAZY, APITZ und RÖSSLE betrachten die Leukose als eine Krankheit von rein neoplastischer Natur und bestreiten ihren Zusammenhang mit hyperplastischen Vorgängen. APITZ steht auf dem Standpunkt, dass die leukotischen Infiltrate nicht autochthon entstanden sind; ihre systemartige Ausbreitung ist nichts anderes als eine systematische Ablagerung neoplastischer Blutzellen in deren „potentiellem Lebensraum“; die leukotischen Veränderungen sind also mit anderen Worten ganz einfach der Ausdruck metastatischer „Kolonisation“

oder „Infiltration“. Wie allein herrschend der metastatische Vorgang ist, darüber lässt sich debattieren. WIENBECK (1942) hat zeigen können, dass die Metastasierung zwar bei den Leukosen dominiert, dass man gleichzeitig jedoch auch eine „autochthone kompensatorische Blutbildung“ vor allem in Leber und Milz beobachten kann; d. h. es liegt wirklich auch eine *Metaplasie* vor. Auch darüber, ob man die Leukosen als maligne oder benigne Neubildungen ansprechen will, lässt sich streiten. SCHULTEN (1942) schreibt hierzu: „Die grosse klinische Malignität ist in dieser Frage nicht entscheidend; auch andere pathologisch-anatomisch gutartige Geschwülste, z. B. im Gehirn, führen regelmässig zum Tode.“

Vom hämatologischen Gesichtspunkt aus beansprucht die Leukose ein grosses Interesse, sofern sie das *hämatopoetische Geschehen* zu spiegeln vermag. In dieser Hinsicht bildet sie gewissermassen den Ausgangspunkt der Debatte gerade über dieses Thema. Das Ergebnis der Auseinandersetzung liegt in den verschiedenen Theorien über die Blutbildung vor, die in der *unitaristischen*, der *dualistischen*, der *trialistischen* und der im weiteren Sinne *polyphyletischen* Anschauung zum Ausdruck gekommen sind. Die unitaristische Lehre, vor allem durch MAXIMOW (zit. nach WILLI 1936) verfochten, erblickt in der freien „grossen Lymphocyte“ oder „Hämocyto blasts“ die Stammzelle aller Blutkörperchen. — Die von EHRLICH begründete dualistische Lehre, zu deren energischsten Verfechtern NÄGELI zählt, betrachtet die beiden blutbildenden Systeme, das lymphatische und das myeloische, als genetisch streng differenziert. Die trialistische Lehre (SCHILLING u. a.) fügt zu dem lymphatischen und myeloischen Blutbildungssystem noch ein drittes hinzu, das monocytäre, dessen Stammzelle nach SCHILLING und RESCHAD (1913) im retikuloendothelialen System zu suchen ist.

Indessen dürfte die Hämatopoese auch heute noch ein Problem sein, das verschiedene ungelöste Fragen enthält. Wie mehrere Autoren der letzten Jahre zeigen, so DOWNEY, NORDENSON (1938), ist die Blutbildung weit komplizierter, als die eben genannten Theorien meinen. Wenn man nach der eigentlichen Matrix der Blutkörperchen forscht, stösst man auf die

fixen Zellelemente. Diese begegnen uns schon in der Lehre des Unitarismus. MAXIMOW vertritt nämlich die Ansicht, dass die freie Stammzelle als omnipotent zu gelten habe und von undifferenzierten „ubiquitären“ Mesenchymzellen stamme, die dem retikuloendothelialen System angehören. Von diesem Gesichtspunkt aus, demzufolge die Hämatopoese von fixen Zellelementen ausgeht, sind alle Blutbildungslehren irgendwie unitaristisch. Von einem anderen Gesichtspunkt aus ist die Blutbildungslehre gerade auf Grund des omnipotenten Charakters der Stammzelle polyphyletisch im weiten Sinne. In dieser Richtung bewegt sich die Anschauung von SCHULTZ und KRÜGER (1939), der STODTMEISTER und BÜCHMANN (1941) sich anschliessen. SCHULTZ und KRÜGER begründen diese polyphyletische Anschauung damit, „dass bei allen leukämischen Prozessen der formative Reiz auf ein nach allen Richtungen hin differenzierungsfähiges Mesenchym das Wesentliche ist“.

## II.

### Das Material.

#### A. Grösse und Zusammensetzung des Materials.

Mein Material umfasst insgesamt 140 Fälle. Der Grössteil betrifft *Leukosen*, ein kleinerer Teil setzt sich aus Fällen zusammen, die differentialdiagnostisch von Interesse sind, da sie ein Krankheitsbild aufweisen, das mehr oder weniger stark an Leukosen erinnert, also *leukämoide Zustände*. Die letztgenannten Krankheiten sind wechselnder Natur, vor allem sind es Infektionskrankheiten mit leukoseähnlichem Krankheitsbild; es befinden sich unter ihnen auch Fälle von Störungen des retikuloendothelialen Systems. In der nachstehenden Tabelle sind auch Fälle verzeichnet, die aus der Krankheitsgruppe der Leukosen ausgemustert worden sind, entweder weil die Diagnose als unsicher gelten musste oder weil die betreffenden Fälle nicht genügend eingehend beobachtet worden waren. Ein Teil dieser ausgemusterten Leukosefälle ist

indessen ebenso wie die leukämoiden Zustände differentialdiagnostisch interessant und wird aus diesem Grunde in der Diskussion mitberücksichtigt.

*Tabelle 1.*

Krankheit	Anzahl der Fälle vor (I) und nach (II) der Ausmusterung					
	I			II		
	Knaben	Mädchen	Knaben + Mädchen	Knaben	Mädchen	Knaben + Mädchen
Leuk. lymph. .	43	49	92	38	44	82
„ myel. .	18	14	32	17	12	29
„ monobl.	1	—	1	1	—	1
„Leukämoide Zustände“ . .	6	9	15	6	9	15
Zusammen	68	72	140	62	65	127

*Das Leukosenmaterial, das in erster Linie bearbeitet werden soll, umfasst also 112 Fälle, und zwar 82 lymphatische und 29 myeloische Leukosen sowie ausserdem einen Fall von sog. Monoblastenleukose, der in einem besonderen Abschnitt besprochen werden soll.*

#### B. Kritik des Materials.

Ein Material vom Schlage des hier vorliegenden zu untersuchen, ist in manchen Beziehungen eine schwierige Aufgabe. Um ein ganz einwandfreies Material vorlegen zu können, hätte man nur solche Fälle aufnehmen dürfen, die nach bestimmten Prinzipien untersucht worden sind unter Berücksichtigung aller klinischen, hämatologischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte, die bei Leukosen in Frage kommen können.

Kinderleukosen sind, wie aus der folgenden Darstellung (S. 42) hervorgeht, seltene Krankheiten, die an unseren grösseren Kliniken jährlich nur in wenigen Fällen zu Beobachtung gelangen. Um einen Überblick über das klinische Bild der

Krankheit zu gewinnen, habe ich deshalb das erreichbare Journalmaterial der grösseren Kinderkrankenhäuser Schwedens gesammelt.

Ein solcherweise zusammengestelltes Material muss aus erklärlichen Gründen mit vielen Mängeln behaftet sein. So war beispielsweise die Observation oft nur von sehr kurzer Dauer; entweder wurden die Kinder auf den Wunsch der Angehörigen aus dem Krankenhaus entlassen, sobald Diagnose und Prognose gestellt waren, und die Pflege zu Hause fortgesetzt; oder der Verlauf war so stürmisch, dass der Tod bereits wenige Tage nach der Ankunft des Kindes im Krankenhaus eintrat; schliesslich war die kurze Observationsdauer bisweilen dadurch bedingt, dass das Kind erst *sub finem vitae* ins Krankenhaus kam.

Die mit kurzer Observationsdauer aus den obengenannten Gründen verknüpften Ungelegenheiten habe ich dadurch zu kompensieren versucht, dass ich durch Rundschreiben ergänzende Angaben über den Verlauf der Krankheit nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eingeholt habe. Die betreffenden Angaben bezogen sich auf den weiteren Verlauf, etwaige Erbanlagen für Blutkrankheiten sowie Todesursache und Todestag. In der Regel waren die gewünschten Angaben ohne Schwierigkeiten zu erhalten, wenn auch die Vollständigkeit in einigen Fällen vielleicht zu wünschen übriglässt. In gewissen Fällen habe ich die Krankengeschichten durch persönliche Befragung vervollständigen können.

*Wie meine Feststellungen ergeben haben, ist die Sterblichkeit im Leukosenmaterial 100prozentig.*

Vom hämatologischen Gesichtspunkt aus hat mein Material viele offensichtliche Mängel. Bekanntlich ist das Blutbild der Leukose oft sehr schwer zu beurteilen, was die Einzelheiten der Blutpräparate betrifft. Die Färbung erfordert grosse Sorgfalt, und am besten bedient man sich verschiedener Färbungsmethoden, um das Essentielle, nämlich *die pathologischen Formen der Leukocyten*, in den Blutbildern der Leukosen gut sichtbar zu machen. Aus leicht einzusehenden Gründen sind nicht viele meiner Fälle, die in der Regel nur unter rein praktisch-

klinischen Gesichtspunkten beurteilt wurden, derartigen Spezialuntersuchungen in bezug auf das Blutbild unterzogen worden. Diese Unvollständigkeit betreffs der Untersuchungen der gefärbten Blutausschläge belässt einen in manchen Fällen im Zweifel darüber, um welche Form der Leukose es sich gehandelt hat. So kommt man z. B. bei den Fällen 15, 109 und 110 auf Grund der Blutuntersuchungen zu der Auffassung, dass eine lymphatische Leukose vorgelegen habe; das klinische Bild spricht indessen in gewissen Punkten gegen diese Diagnose, und das histo-pathologische Bild ist eindeutig das der myeloischen Leukose. In solchen Fällen habe ich mich für durchaus berechtigt gehalten, sie als *myeloische Leukosen* zu rubrizieren. Denn nach NÄGELI u. a. können die Myeloblasten, speziell die Mikromyeloblasten, leicht fälschlich zur Diagnose einer lymphatischen Leukose führen, namentlich wenn sich ein „*Hiatus leucaemicus* NÄGELI“ geltend macht. In anderen Fällen, die unten erwähnt werden, habe ich mich unter ähnlichen Verhältnissen gezwungen gesehen, den betreffenden Fall auszumustern, da er nicht pathologisch-anatomisch verifiziert war.

Es fragt sich nun, mit welchem Recht man eine Leukose als lymphatisch ansprechen kann, wenn die Diagnose nicht pathologisch-anatomisch erhärtet ist. In solchen Fällen hat man nur den Ausweg, die Diagnose aus der Übereinstimmung des hämatologischen und des klinischen Bildes nebst dem Verlauf zu erschliessen.

Auch andere Ungelegenheiten machen sich vom hämatologischen Gesichtspunkt aus geltend. So zeigt es sich, dass verschiedene Untersucher das qualitative Blutbild nicht ganz einheitlich bewerten. Besonders gilt dies von der Beurteilung mononukleärer Zellen. Wie schon erwähnt wurde, hat man in dieser Gruppe von Zellen Myeloblasten und lymphatische Elemente verwechselt. In einigen Fällen sind viele mononukleäre Zellen unter der Gruppe „Monocyten“ aufgeführt worden, was jedoch, wie ich in Erfahrung gebracht habe, nur grosse mononukleäre Zellen bedeuten sollte. In anderen Fällen wieder findet man keine Monocyten verzeichnet, wohl aber



„grosse Mononukleäre und Übergangsformen“, welche Gruppe also in einer Reihe von Fällen wohl Monocyten oder Monoblasten und vielleicht andere mehr oder weniger seltene Mononukleäre Zellformen umfassen wird. Das hat selbstverständlich zur Folge, dass eine Anzahl von Fällen von Monocytenleukose nach SCHILLING und RESCHAD nicht im Material erscheinen und dass die Gruppe der lymphatischen Leukosen mit den Fällen dieser Leukosenform belastet worden ist, die vielleicht im Material vorkamen. Im allgemeinen ist die Frequenz der Monocytenleukosen im Verhältnis zu den Leukosen gemeinhin jedoch gering, nach OSGOOD 5 % (zit. nach ENGELBRETH-HOLM 1939), weshalb eine solche Belastung keine grössere Rolle spielen dürfte, besonders da das klinische Bild der Monocytenleukose nicht von dem der lymphatischen Leukose abweicht.

In Anbetracht dieser wechselnden Namengebung betreffs der mononukleären Zellen war ich gezwungen, sie unter einer gemeinsamen Sparte: „lymphocytäre und mononukleäre Zellelemente“ zusammenzufassen. Gegen ein solches Verfahren kann man mancherlei einwenden. Doch lässt es sich nicht umgehen, wenn man das Material in bezug auf die Leukocyten *einheitlich* studieren will. Die vorliegende Arbeit ist zwar in der Hauptsache als eine klinische Studie angelegt, doch sind gewisse hämatologische Studien unvermeidlich, wenn das Material vorgelegt werden soll.

Zur hämatologischen Untersuchung gehört nach moderneren Prinzipien auch die *Sternalpunktion*. Dieser Eingriff hat im allgemeinen erst in den letzten Jahren an den schwedischen Kliniken Eingang gefunden, weshalb er nur an etwa 20 Fällen des Materials ausgeführt worden ist.

Es wäre auch erwünscht, wenn alle Diagnosen *pathologisch-anatomisch* bestätigt werden könnten. Auch diese Forderung ist jedoch unerfüllbar. Wie schon erwähnt, sind mehrere Fälle ausserhalb des Krankenhauses zum Exitus gekommen, und schon deshalb ist bei vielen Fällen die autoptische Bestätigung nicht erfolgt. Wie aus Tab. 2 S. 32 hervorgeht, ist eine pathologisch-anatomische Untersuchung (Sektion oder Probeexzision) in 42 von 81 Fällen von lymphatischer und in 16

von 29 Fällen von myeloischer Leukose ausgeführt worden, also in 51,2 bzw. 55,0 %. Ein Fall, der von Doz. NORDENSON als eine *Monoblastenleukose* angesprochen wurde (Fall 89), gehört zu den postmortal untersuchten.

Leider ist also fast die Hälfte des Materials nicht pathologisch-anatomisch verifiziert. Vielleicht hätte man alle diese Fälle aus dem Material ausschliessen sollen. Da dieses aber schon so klein ist, halte ich eine derartige Sichtung für untragbar. Ich habe deshalb alle Fälle mit in die Bearbeitung aufgenommen, die klinisch und hämatologisch allen befugten Anforderungen an ein für Leukose typisches Krankheitsbild genügen. Wie sich diese Anforderungen gestalten, geht aus dem folgenden hervor.

Nach Ausmerzung unsicherer Fälle weist das Material m. E. so reine Fälle auf, wie man es bei einem in so mancher Hinsicht heterogenen Material nur verlangen kann.

Dass das Krankengut heterogen ist, braucht nicht ausschliesslich nachteilig zu sein. Die positive Seite dieses Sachverhaltes liegt darin, dass es ein reiches Bild der verschiedenen Gesichtspunkte vermittelt, die an die Klinik der Leukosen angelegt werden können. Verschiedene Krankenhäuser waren auf ihre speziellen Untersuchungen eingestellt; in dem einen galt vielleicht das besondere Interesse den röntgenologischen Skelettveränderungen, in dem anderen den Myelogrammen, in dem dritten den Koagulationsverhältnissen des Blutes u. a. m. Auf diese Weise sammelt die vorliegende Arbeit die wechselnden Methoden, die an den grösseren schwedischen Kinderkrankenhäusern angewandt werden, was m. E. für die Bereicherung unserer Kenntnis der Kinderleukosen nicht ganz wertlos sein dürfte.

Die Richtigkeit der Diagnose Leukose wird bei reichlich der Hälfte meiner Fälle durch gute Korrelation zwischen dem klinischen, hämatologischen und pathologisch-anatomischen Bilde sowie den Verlauf gewährleistet. Bei den übrigen Fällen fehlt das pathologisch-anatomische Kriterium, was jedoch wenigstens bei einem Teil der Fälle durch andere wesentliche Befunde wettgemacht wird, beispielsweise durch den Befund

der für die Leukosen typischen Veränderungen des Sternal- und Tibienpunktats. Weisen die nicht pathologisch-anatomisch untersuchten Fälle im übrigen eine gute klinische und hämatologische Übereinstimmung mit den pathologisch-anatomisch erhärteten auf, so dürfte man berechtigt sein, sie als sicher anzusehen.

*Die nachstehend aufgeführten 13 Fälle meines Materials haben aus unterschiedlichen Gründen von der Bearbeitung ausgeschlossen werden müssen.*

*Fall 4.* Das Krankheitsbild ist in diesem Falle beherrscht durch Schmerzen, Schwellung und Druckempfindlichkeit im linken Bein und der linken Hüfte nebst hohem Fieber und Schüttelfrösten. Ausgedehnte Lymphknotenvergrößerungen liegen nicht vor, ebenso werden keine Splenomegalie oder Blutungen festgestellt.

Für die Diagnose Leukose sprechen am ehesten das Vorkommen von Blutungen und der Blutstatus: Hb. 50, später 18; weisse Blutkörperchen mindestens 10 225, höchstens 58 000 pro cem; lymphatische und monocytäre Zellen mindestens 50 und höchstens 92 %.

Man dürfte eine *Osteomyelitis* mit leukämoidem Blutbild nicht ausschliessen können; in einem solchen Falle ist die Diagnose ohne pathologisch-anatomische Bestätigung nicht als sicher anzusehen.

*Fall 6.* Ein 4jähriger Knabe erkrankt unter ominösen Blutungen des Verdauungstraktes, die Milz ist vergrössert, doch sind nirgendwo Lymphknotenvergrößerungen festzustellen. Blutstatus: Hb. 10, rote Blutkörperchen 1 528 000, weisse Blutkörperchen 18 000, davon 59 % neutrophile, 2 % eosinophile, 19 % kleine Lymphocyten und 20 % grosse pathologische Lymphocyten; die letztgenannten krankhaften Lymphocyten nebst den Blutungen und der Milzvergrößerung haben die Diagnose Leukose veranlasst.

Das Blutbild ist in diesem Falle unsicher und die pathologisch-anatomische Diagnose fehlt; der Nachverlauf, den ich von den Eltern erfragt habe, ist auch nicht eindeutig: der Tod trat erst 3 Mon. nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ein, obwohl der Patient bereits in fast moribundem Zustand nach Hause geschickt worden war; zu Hause trat nämlich zunächst eine Remission ein, doch folgte darauf ein neuer Krankheitsschub, dessen

Symptomenbild durch mächtige allgemeine Ödeme und Anurie beherrscht war. *Der Fall ist wegen zu unsicherer Diagnose auszuschliessen.*

*Fall 24.* Bei diesem 4jährigen Knaben hat es sich zweifellos um einen Fall von Leukose gehandelt: das Krankheitsbild war beherrscht durch Blässe, Blutung, multiple Lymphknotenvergrößerungen und Milzschwellung; im Blute entwickelt sich eine schwere Anämie mit Hb. 18, 992 000 roten Blutkörperchen, sowie eine Thrombopenie, 850/cmm; die Zahl der weissen Blutkörperchen erreicht bei einer Bestimmung einen Wert von 44 900/cmm, und im Ausstrich sieht man 98—99 % Lymphocyten und grosse mononukleäre Zellen.

Pathologisch-anatomisch bemerkt man Zellinfiltrate in Milz, Knochenmark, Leber, Nieren; die Zellen in den Infiltraten bestehen aus „grossen unreifen Zellelementen“, die oxydasen negativ waren; ihr Aussehen wich von dem der Lymphocyten ab, daher die Diagnose: „Leucaemia lymphatica(?)“ (Doz. AHLSTRÖM).

*Da das histologische Bild darauf deutet, dass der Typus der Leukose nicht ganz klar ist, wird der Fall ausgeschlossen.*

*Fall 31.* 3jähr. Knabe, dessen Krankheitsbild klinisch mit dem der akuten Leukose übereinstimmt: Blässe, Blutung, multiple Lymphknotenvergrößerung und Splenomegalie; Exitus wenige Tage nach der Ankunft im Krankenhaus und 6 Mon. nach Krankheitsbeginn. *Eine Diagnose ist nicht möglich, da die Blutprobe als unvollständig zu betrachten ist* (Hb. 12; rote Blutkörperchen 1 140 000, später 912 000; Leukocyten 25 050, später 7 525 pro cmm; granulierten 22 %, mononukleäre Zellen 66 %; (in der Differentialzählung finden sich also für 18 % der Zellen keine Angaben). *Da ausserdem keine pathologisch-anatomische Untersuchung vorgenommen wurde, wird der Fall ausgeschlossen.*

*Fall 35.* Ein 5jähr. Knabe mit Blässe, Blutungen und multiplen Lymphknotenvergrößerungen stirbt nach etwa einwöchiger Krankheit. Hämatologische Befunde: Hb. 20, rote Blutkörperchen 1 308 000, Trombocyten 4 400, Leukocyten 1 675; Ausstrichpräparat: „panoptische Färbung nach PAPPENHEIM: rote Blkr.: zahlreiche hyperchrome, zum Teil Makrocyten, sowie vereinzelte polychromatophile, einzelne Normoblasten; weisse Blkr.: äusserst spärlich, nur einige polynukleäre mit schwach gelappten Kernen sowie dem einen oder anderen grossen Monocyten nebst vereinzelten normalen Lymphocyten; Differentialzählung nicht möglich.“

Man meinte es hier mit dem Endstadium einer Leukose zutun zu haben, die pathologisch-anatomische Untersuchung (Dr.

WACHENFELDT) jedoch lieferte nur unsichere Anhaltspunkte für die Diagnose: keine sicheren histologischen Veränderungen des Knochenmarks, der Lymphknoten oder der Tonsillen; dagegen bestanden gewisse an lymphatische Leukose erinnernde Veränderungen der Milz: „möglicherweise erhöhter Lymphocytengehalt in der Pulpa und die Lymphfollikel grenzen sich nicht mit der sonstigen Deutlichkeit ab“.

*Diesen Fall halte ich für allzu ungeklärt und schliesse ihn daher aus.*

*Fall 48.* 1  $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, das zweifellos das Bild der myeloischen Leukose aufweist. Klinisch beherrschen Hepatosplenomegalie, Blutungen, Parotisschwellung und Nekrose der Gaumenschleimhaut das Bild. Hämatologisch ist eine starke Leukocytose festzustellen, bis zu 400 000 weisse Blutkörperchen pro cmm; die Differentialzählung gibt indessen keine eindeutige Antwort auf die Frage nach dem hämatologischen Typus; bei einem Teil der Bestimmungen findet man z. B. 36—50 % reife granulierten Zellen, 23—50 % kleine Lymphocyten und 20 % „grosse unreife Zellen“; im Endstadium der Krankheit findet man gleichwohl „87 % kleine Lymphocyten“. — Wahrscheinlich hat es sich bei den mononukleären Zellen und auch vielen der als kleine Lymphocyten angesprochenen Zellen um Myeloblasten und Mikro-myeloblasten nach NAEGELI gehandelt, so dass also ein Fall mit dem „Hiatus leucaemicus“ vorliegt.

Nach den oben dargelegten Prinzipien sehe ich mich gezwungen, diesen Fall auszuschneiden, da die Diagnose, was die Typenbestimmung angeht — lymphatische oder myeloische Leukose? — nicht autopsisch oder auf andere Weise bestätigt worden ist.

*Fall 56.* 4 Mon. altes Mädchen, klinisch Blässe, multiple Lymphknotenvergrösserung und Milzschwellung; Exitus nach wenigen Krankenhaustagen; keine Blutproben; Sektionsbefund: „Bronchitis mucopurulenta + Bronchopneumoniae disseminat. pulm. amb. + Hypertrophia lienis et lymphogl. (Leucaemia lymphat.) + Cystopyelit. levis“ (Dr. F. WAHLGREN).

Der Fall wird wegen unvollständiger Journalangaben und zu kurzer Observationsdauer ausgeschlossen.

*Fall 71.* 9jähr. Mädchen. Hier liegt zweifellos eine Leukose vor; Leber und Milz sind vergrössert, ferner bestehen multiple Lymphknotenvergrösserungen; hämatologisch entwickelt sich eine schwere Anämie (Hb. schliesslich 10—20) und im Ausstrich zählt man bis zu 93 % Lymphocyten und grosse mononukleäre Zellelemente; die pathologisch-anatomischen Untersuchungen er-

heben indessen widersprechende Befunde: ein probeexzidiert Lymphknoten zeigt das Bild eines *Lymphosarkoms* (Dr. KEY), während die postmortale Untersuchung zur Diagnose *myeloische Leukose* mit „myeloischer Infiltration in Medulla, Milz und Lymphknoten“ führt.

Wegen dieser Divergenz der Untersuchungsbefunde halte ich es für richtig, diesen Fall nicht in das Material aufzunehmen.

*Fall 79.* 2 Jahre 5 Mon. alter Knabe. Das klinische Bild ist hier sehr undifferenziert; es ist beherrscht durch eine Racheninfektion und einen stark beeinträchtigten Allgemeinzustand ohne Lymphknotenanschwellungen, Milzvergrößerung oder Blutungen. Der Verdacht, dass eine Leukose vorgelegen hat, stützt sich auf das *Blutbild*: bis zu 90 % lymphatische und grosse mononukleäre Zellelemente, sowie auf die *Sternalpunktate*, die von lymphatischen Zellelementen dominierten. — Die Krankheit ging tödlich aus. — Eine autoptische Bestätigung der hämatologischen Diagnose liegt nicht vor (keine Sektion, da der Knabe im Elternhause starb), was in diesem Falle wegen des widersprechenden hämatologischen und klinischen Bildes nötig gewesen wäre; der Fall wird daher von der Bearbeitung ausgeschlossen.

*Fall 86.* 6jähr. Mädchen. Eine Leukose steht hier ausser allem Zweifel. Zahlreiche interessante Symptome, so Geschwulstbildungen am Schädel (Chlorom?) und Hautinfiltrate; im übrigen waren auch die sonst bei Leukose bekannten Erscheinungen vorhanden, wie Splenomegalie und multiple Lymphknotenvergrößerungen; im Blute fand man: Hb. 50—43, rote Blutkörperchen 2 600 000, weisse 52 400 pro cmm.

Leider wurde die Krankenhausobservation abgebrochen und das Krankenblatt verzeichnet nichts über das Ergebnis der Differentialzählung, weshalb der Fall ausgeschlossen werden muss.

*Fall 93.* 4jähr. Mädchen. Klinisch Blässe, Appetitlosigkeit, Abmagerung, multiple Lymphknotenvergrößerungen und Milzschwellung. Im Blute fand man: Hb. 55—25, rote Blutkörperchen 1 400 000, weisse 2 500 pro cmm; 20 % polynukleäre Zellelemente und 80 % mononukleäre. Keine autoptische Diagnose.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich hier um eine lymphatische Leukose gehandelt hat; dafür spricht das klinische Bild ebenso wie das Blutbild. Die klinische Diagnose war indessen: „*Anaemia gravis + Tbc. miliaris*“. Der Fall ist zu wenig geklärt, um in das Material aufgenommen werden zu können. Eine Motivierung der Diagnose „*Tbc. miliaris*“ ist aus der Krankengeschichte nicht zu entnehmen. Da bekanntlich jedoch eine Tuberkulose bisweilen unter einem leukämoiden Krankheitsbild

verlaufen kann (WAGNER-HERING u. a.), sind die Gründe für die Ausmusterung dieses Falles um so stärker.

*Fall 96.* 10 Tage alter Knabe. Pathologisch-anatomisch ist der Fall als *kongenitale myeloische Leukose* rubriziert worden. Klinisch bot der Fall nichts von Interesse, jedenfalls keine für Leukose typischen Symptome: man stellte Pharyngitis und Pneumonie fest. Der Fall wird bei der Diskussion der kongenitalen Leukose zur Besprechung kommen. Da vom *klinischen Gesichtspunkt* keine Rechtfertigung dieser Diagnose vorliegt und da besonders ein Blutstatus fehlt, habe ich es für richtig gehalten, den Fall nicht in das statistische Material einzubeziehen. Es fragt sich, ob man die hier beobachteten Infiltrate so bestimmt von persistierender embryonaler Blutbildung unterscheiden kann.

*Fall 108.* 4 Jahre 11 Mon. alter Knabe. Ein unter mehreren Gesichtspunkten interessanter Fall, der im Zusammenhang mit den leukämoiden Zuständen besprochen werden wird. Das klinische Bild ist beherrscht durch chronisch rezidivierende Gelenkerscheinungen, was nicht gegen eine Leukose zu sprechen braucht, da diese bisweilen mit osteoartikulären Symptomen einhergeht, die hochgradig eine rheumatische oder septische Osteoarthritis vortäuschen können. In diesem Falle fehlt indessen die Milzvergrößerung und der Verlauf ist chronizitierend, was bei der lymphatischen Leukose, um die es sich bei diesem Kinde handeln würde, nicht sehr häufig ist. Hämatologisch stellt man 90 % lymphatische und grosse mononukleäre Zellen sowie Anämie (Hb. 58—50) fest. Tödlicher Ausgang. Keine Sektion, weshalb der Fall auf Grund des widersprechenden klinischen und hämatologischen Bildes ausgeschlossen wird.

### C. Zusammenfassung.

13 Fälle sind aus den nachstehend angegebenen Gründen nicht in mein Leukosenmaterial aufgenommen worden:

- a) der Charakter der Krankheit als Leukose oder sog. „leukämoide Reaktion“ ist ungewiss (Fall 4, 79, 93, 108);
- b) mangelnde Korrelation zwischen hämatologischen und pathologisch-anatomischen Befunden (Fall 71, 96);
- c) das klinische Bild ist zu wenig hämatologisch bzw. pathologisch-anatomisch erhärtet (Fall 6, 31, 35, 86);
- d) der Typus der Leukose (ob lymphatisch, myeloisch usw.) ist unbestimmt (Fall 24, 48, 56).

## III.

## Statistische Methodik.

Bei den in dieser Arbeit vorkommenden statistischen Berechnungen sind die allgemein gebräuchlichen Formeln verwendet worden.

Der mittlere Fehler einer Prozentzahl,  $\varepsilon(p)$ , ist nach der Formel  $\varepsilon(p) = \pm \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$  berechnet worden, wobei  $p$  die Prozentzahl und  $n$  die Frequenz ist.

Der mittlere Fehler des arithmetischen Mittels,  $\varepsilon(M)$ , wurde nach der Formel  $\varepsilon(M) = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  berechnet, in der  $\sigma$  die Dispersion ist.

Die Dispersion,  $\sigma$ , ist nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum a^2}{n-1} - 0,0833 - b^2}$$

berechnet worden;  $a$  = Abweichung vom provisorischen Mittel, 0,0833 = Sheppardsche Korrektur und  $b$  = Unterschied zwischen provisorischem und wirklichem Mittel.

Der mittlere Fehler der Dispersion,  $\varepsilon(\sigma)$ , wurde nach der Formel  $\varepsilon(\sigma) = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{2n}}$  berechnet.

Für die Berechnung des mittleren Fehlers in der Differenz zwischen zwei Mittelwerten oder zwei Prozentzahlen,  $\varepsilon(D)$ , benutzte ich die Formel  $\varepsilon(D) = \pm \sqrt{\varepsilon(M_1)^2 + \varepsilon(M_2)^2}$  bzw.  $\pm \sqrt{\varepsilon(p_1)^2 + \varepsilon(p_2)^2}$ , wo  $\varepsilon(M_1)$  und  $\varepsilon(M_2)$  bzw.  $\varepsilon(p_1)$  und  $\varepsilon(p_2)$  die mittleren Fehler der beiden Mittelwerte bzw. Prozentzahlen sind.

In einem Fall — bei der Berechnung der Altersverteilung, S. 50 — ist der mittlere Fehler der Differenz zwischen zwei Frequenzen,  $n_1$  und  $n_2$ , nach dem Gesetz der seltenen Ereignisse (Poissonsche Formel) berechnet worden:  $\varepsilon(D) = \pm \sqrt{n_1 + n_2}$ .



## IV.

**Übersicht über das weisse Blutbild der Fälle.**

Aus Gründen, die bereits genannt wurden, eignet sich mein Material nicht besonders für eine hämatologische Untersuchung, die Ansprüche auf Vollständigkeit oder grössere Zuverlässigkeit erhöhe. Gleichwohl müssen m. E. die *Leukocytenzahl* sowie das *Verhältnis zwischen lymphocytären und anderen mononukleären Zellelementen* einerseits und *granulierten Zellen* andererseits beachtet werden, besonders um zu kontrollieren, dass das Material in dieser Hinsicht hinreichend den Anforderungen auf Zuverlässigkeit entspricht.

**A. Die Leukocytenzahl.**

Die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen kann bei allen Formen der Leukose innerhalb sehr weiter Grenzen schwanken. Um LUBARSCHS Nomenklatur bei der Einteilung der Leukosen unter Zugrundelegung der Leukocytenzahl zu gebrauchen, unterscheiden wir folgende Gruppen:

- 1) hyperleukocytotische;
- 2) hypoleukocytotische;
- 3) normoleukocytotische;
- 4) leukopenische.

Als *hyperleukocytotische Leukosen* habe ich unter meinen Fällen diejenigen bezeichnet, die über 50 000 Leukocyten pro cmm aufweisen; als *hypoleukocytotisch* bezeichne ich die Fälle mit 20 000—50 000 Leukocyten pro cmm; *normoleukocytotisch* nenne ich Fälle mit einem Leukocytengehalt von 5 000—20 000 Leukocyten pro cmm<sup>1</sup>; untersteigt der Leukocytengehalt 5 000 pro cmm, so bezeichne ich den Fall als *leukopenisch*.

Eine andere Bezeichnungsweise ist: *leukämische* (= hyperleukocytotische), *subleukämische* (= hypoleukocytotische) und

<sup>1</sup> H. MAGNUSSON (1938) hat gefunden, dass der Leukocytengehalt bei gesunden Säuglingen bis zu 20 000 pro cmm betragen kann.

Tabelle 2.

Höchste und niedrigste Anzahl weisser Blutkörperchen bzw.  
Lymphocyten und sonstiger mononukleärer Zellelemente.

Fall Nr.	Niedrigste	Höchste	Niedrigste	Höchste	Pathol.-anat. Untersuchg.	Fall Nr.	Niedrigste	Höchste	Niedrigste	Höchste	Pathol.-anat.
	Leukocytenzahl		proz. Anzahl d. Lymphoc. u. mononukl.				Leukocytenzahl		proz. Anzahl d. Lymphoc. u. mononukl.		
Lymphatische Leukosen.						Lymphatische Leukosen (Forts.)					
1	7 000		93,5		+	46	400	35 800	63,5	98,5	
2	1 900	38 000	56	79	+	50	19 300		99		
3	3 000	8 887	88	90	+	51	9 000	17 600	96	100	
5	11 450	11 975	80	92	0	52	286 000		100		
7	6 500	38 100	98	98	0	53	4 000	66 000	56	98,5	
8	10 700	100 200	85	96,5	+	54	2 750	3 900	91		
9	1 900	19 800	51	97,5	+	55	300	7 800	89	93	
13	3 400	13 700	72	99	+	57	21 300	27 700	95	97	
14	13 000		99		+	60	78 000		96		
16	7 000	58 500	41,5	93	+	61	8 400	18 100	97,8	98,87	
18	20 000	400 000	99		0	62	6 200	12 500	93	94,5	
19	2 300	6 200	67	84	+	63	181 600		97		
20	1 550	2 900	88	94	0	64	600	25 000	26,8	94,25	
22	1 650	5 300	56	82	+	65	84 500	115 000	73 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	76 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	
23	4 600	18 700	76	82	0	70	3 700	50 800	91,5	100	
25	26 700	525 000	57	98,5	+	72	8 600	58 100	98,75	99 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	
26	8 000	10 400	85	99	+	73	40 800		99 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>		
27	1 600	90 000	88	98	0	75	137 600	314 000	95	96	
28	45 000	107 000	99,5	100	+	76	8 100	69 500	85	94	
29	13 300	18 450	85	95,5	+	77	2 600	8 800	87 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>	99	
32	16 575		99		0	78	2 450	10 100	97 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	98	
33	8 000	16 500	72	83	0	80	49 000		74		
34	5 300	7 350	92	96	+	81	5 100	12 800	74	98 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>	
36	4 700	40 000	63	92	0	82	40 000	65 000	ca 100		
37	6 500	14 900	94	96	0	83	24 400		88		
43	600	18 700	53	98,5	+	85	95 200		97,5		
44	57 800		98,6		+	87	430 000		99		

(Tabelle 2, Forts.)

Niedrigste	Höchste	Niedrigste	Höchste	Pathol.-anat.- Untersuchg.	Fall Nr.	Niedrigste	Höchste	Niedrigste	Höchste	Pathol.-anat.- Untersuchg.
Leukoeytenzahl		proz. Anzahl d. Lymphoc. u. mononukl.				Leukoeytenzahl		proz. Anzahl d. Lymphoc. u. mononukl.		
<i>Lymphatische Leukosen (Forts.).</i>						<i>Myeloische Leukosen.</i>				
2500	10 600	95	99 1/2	+	10	24 800	33 200	22	24,5	0
62 500		99,5		0	11	19 500	114 000	2	43	+
4200	52 200	84 2/3	97 1/3	+	12	14 900	38 500	14	97	+
4200	122 600	84 1/3	99	+	15	23 400	60 300	69	94	+
1090	30 000	86 1/2	90	0	17	65 100	96 000	3	11 1/2	+
2400	4 000	82	87	+	21	5 200	143 000	31 1/2	67	0
2600	3 000	94,5		0	30	2 375	5 150	17	70	+
23 400	27 300	68	79 3/4	+	38	11 500	67 700	14	86	0
2400	44 000	41	97 1/2	0	42	18 000	40 000	1,5	13	0
1400	7 700	87	95 1/3	+	45	25 600	110 000	5,1	9,6	0
1000	20 500	84 3/4	99 1/3	0	47	324 000		0		+
7800	45 000	87	98 1/2	0	49	27 800	56 700	18	55	0
13 900	32 000	81	94	0	58	2 000	2 400	26	72	+
1500	3 300	77	92	0	59	29 500	536 000	8	94,7	+
76 800		100		0	66	6 300	95 000	15		0
8 000	17 400	100	100	0	68	111 400	185 000	0		+
80 000		93,6		+	69	337 000	860 000	40		0
110 000	248 000	98	99	0	74	42 200		8		0
17 600		96		0	84	40 000	100 000	?		+
56 600	115 200	36 1/2	97	0	100	10 000	42 000	11	35	0
2200	8 600	68	100	0	109	2 200	22 000	8,5	83	+
1 027 000		99 1/4		+	110	1 800	10 500	18,5	94	+
5 000	735 000	65	100	+	115	14 000	380 000	6		+
1200	2 000	81	91	+	117	7 700	22 500	34	68	0
2 000	11 400	47	94	+	118	400	40 500	6	87	+
25 000	80 600	93 1/3	99 1/3	+	121	5 200	7 000	48	56	0
600	4 000	35	98	0	123	5 000	608 000	1	9	0
3 700	7 000	72	99	0	127	47 300	177 200	14	36	+
					136	1 300	4 800	7,5	77	+
<i>Monoblastische Leukose.</i>										
4 300	24 700	97 1/4	98 1/2	+						

*aleukämische* (= normoleukocytotische + leukopenische) *Leukosen*.

Nachdem durch EHRlich u. a. moderne Färbungsverfahren in den Dienst der Blutuntersuchung gestellt worden waren, erkannte man, wie schon (S. 14) erwähnt, dass es nicht immer die hohe Leukocytenzahl ist, welche die Leukosen kennzeichnet, sondern vielmehr das *qualitative Blutbild*. Wir sind heute darauf eingestellt, dass die Leukosen gleich oft eine normale oder unternormale wie eine hohe Leukocytenzahl zeigen können. Wir wissen auch, dass gerade die akuten und subakuten Leukosen, die ja bei Kindern häufig sind, oft ein normoleukocytotisches oder gar leukopenisches Blutbild haben. Unter WILMS 50 Fällen hatten 11 höchstens 7 000 und 24 zwischen 7 000—30 000 weisse Blutkörperchen pro cmm. *Eine regelrechte Leukocytose fand er mit anderen Worten nur bei etwa einem Drittel seiner Fälle.*

In meinem Material habe ich die *höchsten Leukocytenwerte*, die in jedem einzelnen Falle gefunden worden sind, zusammengestellt und die Fälle unter Zugrundelegung der Leukocytenzahl nach den obengenannten Prinzipien eingeteilt. Die Gruppierung ist aus Tabelle 2 und 3 zu ersehen.

Tabelle 3.

Verteilung der Leukosen hinsichtlich der Leukocytenzahl.

Leukosentypus	Gesamtzahl der Fälle u. proz. Anzahl $\pm$ mittl. Fehler der Prozentzahl ( $p \pm \epsilon (P)$ )	
	Lymphatische Leukosen	Myeloische Leukosen
Leukopenisch (< 5 000 pro cmm) . . .	7	2
Normoleukocytotisch (5 000—20 000 pro cmm) . . . . .	31	3
Hypoleukocytotisch (20 000—50 000 pro cmm) . . . . .	15	8
Hyperleukocytotisch (> 50 000 pro cmm)	29	16
Zusammen	82	29

Es zeigt sich also, dass  $46 (\pm 6) \%$  der *lymphatischen* und  $17 (\pm 7) \%$  der *myeloischen* Leukosen eine Leukocytenzahl hatten, die niemals die Grenzen der Normalwerte überschritt (es kommen, wie man sieht, sogar Fälle mit Leukopenie vor).

Die Differenz zwischen den beiden Werten,  $29 (\pm 9) \%$ , ist statistisch gesichert und zeigt, dass die aleukämischen Formen bei lymphatischen Leukosen häufiger sind als bei myeloischen.

Jeder Einzelfall kann im Verlauf der Krankheit eine wechselnde Anzahl weisser Blutkörperchen haben; so schwankte z. B. in *Fall 92* die Leukocytenzahl zwischen 4 200—122 000 pro cmm. Andere Fälle wieder zeigen während der ganzen Krankheit einen ziemlich konstanten — hohen oder niedrigen — Leukocytengehalt (z. B. *Fall 140*). Die *niedrigsten und höchsten* Werte für die Anzahl der weissen Blutkörperchen, die bei meinen Fällen beobachtet wurden, sind bei *lymphatischer Leukose*: 300 (*Fall 55*) bzw. 1 027 000 (*Fall 124*); bei *myeloischer Leukose*: 400 (*Fall 118*) bzw. 608 000 (*Fall 123*).

#### B. Das Verhältnis zwischen lymphatischen (+ sonstigen mononukleären) Zellelementen und granulierten Zellelementen.

Liefert uns die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen oft einen sehr unsicheren Bescheid über die Diagnose, so ist in der Regel die Differentialzählung der Weissen im sorgfältig gefärbten Präparat um so aufschlussreicher. Am besten sollen die Präparate so beschaffen sein, dass sie eine eingehende Analyse der Zellstruktur gestatten. Das Essentielle bei der Diagnostik der Leukosen ist nämlich, wie bereits gesagt, der Nachweis *pathologischer* Leukocyten. Dieser Forderung genügt mein Material nicht. Ich sehe mich daher gezwungen, alle als Lymphocyten, Monocyten und grosse Lymphocyten, grosse Mononukleäre und Übergangsformen rubrizierten Zellen zu einer Gruppe: „lymphocytäre + andere mononukleäre Zellelemente“ zusammenzufassen, während ich granulierten Zellelemente sowie Zellen, die ausdrücklich als myeloisch verzeichnet sind (Myeloblasten, Promyelocyten u. a.), in einer zweiten Gruppe:

„myeloische Zellelemente“ vereine. Dass ich mir der Nachteile dieses Verfahrens durchaus bewusst bin, sagte ich bereits, und ebenso, dass ich keine Möglichkeit eines anderen und besseren Verfahrens sehen kann.

Eine Verschiebung im Verhältnis der beiden obengenannten Gruppen von Leukocyten zueinander bietet bereits einen zuverlässigeren Anhalt bei der Diagnostik der Leukosen; denn eine gute Korrelation zwischen dem klinischen Bilde und dem gefärbten Blutpräparat erlaubt in der Regel die Diagnose, wenn beide für eine Leukose typisch sind. Doch können gleichwohl noch mancherlei diagnostische Schwierigkeiten auftauchen. Wie schon angedeutet, kann es ziemlich schwierig sein, eine myeloische Leukose, die mit stark unreifen und vielleicht sogar oxydasenegativen Zellen (Myeloblasten, Mikromyeloblasten evtl. mit „Hiatus leucaemicus“) verläuft, von einer lymphatischen Leukose zu trennen. Ausserdem muss man differentialdiagnostisch mit den Schwierigkeiten rechnen, die durch die sog. leukämoiden Reaktionen entstehen, denen man bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten häufig genug begegnet, und zwar nicht zuletzt gerade im Kindesalter. Diese leukämoiden Reaktionen können bisweilen sowohl klinisch als hämatologisch eine erschreckende Ähnlichkeit mit der akuten Leukose haben.

Wenn es sich um die *lymphatische Leukose* handelt, so findet man bei der adulten Form in der Regel eine Lymphocytose, die 60 % übersteigt, das sog. ORTNER-PINKUSSche Zeichen (zit. nach NORDENSON 1940). Bei der kindlichen Leukose hat dieses Zeichen nicht immer Gültigkeit. Wir wissen nämlich, u. a. durch Untersuchungen von H. OPITZ (1931), dass der Lymphocytengehalt des Blutes im Säuglingsalter schon normalerweise zwischen 54—75 % liegt und dass diese Lymphocytose oft sehr langsam während der Jugendjahre verschwindet. Erst mit 14 Jahren ist damit zu rechnen, dass die Normalwerte des Erwachsenen vorliegen, also 20—35 % Lymphocyten (SCHULTEN 1939). Wegen dieser Lymphocytose, die in wechselndem Grade während des ganzen Kindesalters besteht, muss man bei Blutpräparaten mit hoher Lymphocytenzahl in seinem

Urteil äusserst vorsichtig sein. Umgekehrt können die Blutpräparate auch in der entgegengesetzten Richtung irreführend sein: aus verschiedenen Gründen — die oft genug unbekannt sind — kann bei einer lymphatischen Leukose vorübergehend oder während längerer Perioden die Lymphocytose gänzlich fehlen. WILLI schreibt darüber: „Gar nicht selten aber ist die relative Lymphozytenzahl vorübergehend oder auch während sehr langer Zeit auffallend tief, so dass man gerade wegen dieses Befundes trotz mancherlei Anhaltspunkten für eine leukämische Systemerkrankung die Diagnose mit Unrecht fallen lässt.“ Auch GOTTRON betont diese Eigenschaft der lymphatischen Leukose.

Die *lymphatischen Leukosen* meines Materials zeigen in der Regel eine ausgesprochene Erhöhung der lymphocytären und mononukleären Zellelemente. Nur in Ausnahmefällen, und zwar ganz vorübergehend oder für kürzere Zeit, war die Lymphocytenzahl normal oder tief. In allen übrigen Fällen war sie sehr hoch. Aus *Tabelle 3* geht hervor, wie hoch der mittlere Wert der Lymphocyten nebst den übrigen Mononukleären für die *höchste* bzw. *niedrigste* Prozentzahl dieser Zellen in den Fällen liegt, wo mehr als eine Leukocytenzählung ausgeführt worden ist. (Zu Vergleichszwecken gebe ich die entsprechenden Zahlen auch bei den myeloischen Leukosen.)

Die *Tabelle 4* zeigt, dass die *lymphatischen Leukosen* mit ziemlich grosser Regelmässigkeit eine hohe Anzahl Lymphocyten + andere mononukleäre Zellelemente aufweisen; der mittlere Wert des maximalen Anteils dieser Zellen in unseren Fällen beträgt  $94,1 (\pm 0,7) \%$ . Der Mittelwert der niedrigsten Anzahl Lymph. + Monon. ( $L/2$ ) ist  $77,5 (\pm 2,3) \%$  und überschreitet nur wenig den von OPITZ angegebenen Lymphocytenhöchstwert (75 %) bei gesunden Kleinkindern. Die Differenz,  $94,1 - 77,5$ , ist  $16,6 (\pm 2,4) \%$ , also ein recht bedeutender, statistisch gesicherter Unterschied. Die Streuung der beobachteten Lymphocytenwerte ist in der Gruppe  $L/2$  gross, wie sowohl die *Tabelle* als das *Diagramm* zeigen. Der niedrigste beobachtete Lymphocytenwert ist  $26,8 \%$  (Fall 64). Es sind auch

Tabelle 4.

Höchster bzw. niedrigster *Mittelwert* der Lymphocyten und übrigen mononukleären Zellen bei lymphatischen und myeloischen Leukosen.

Gruppe	Anzahl d. Fälle	Mittelwert $\pm$ mittl. Fehler ( $M \pm \varepsilon(M)$ )	Streuung $\pm$ mittl. Fehler ( $\sigma \pm \varepsilon(\sigma)$ )
L/1	60	94,1 ( $\pm 0,7$ ) %	5,6 ( $\pm 0,5$ ) %
L/2	60	77,5 ( $\pm 2,8$ ) %	18,0 ( $\pm 1,6$ ) %
M/1	22	59,8 ( $\pm 6,0$ ) %	28,0 ( $\pm 4,2$ ) %
M/2	22	17,3 ( $\pm 3,4$ ) %	15,7 ( $\pm 2,4$ ) %

In Tabelle 4 bezeichnet:

Gruppe L/1 die höchsten beobachteten *Mittelwerte* der Lymphocyten und übrigen Mononukleären bei *lymphatischer* Leukose;

» L/2 die niedrigsten beobachteten *Mittelwerte* der Lymphocyten und übrigen Mononukleären bei *lymphatischer* Leukose;

» M/1 die höchsten beobachteten *Mittelwerte* der Lymphocyten und übrigen Mononukleären bei *myeloischer* Leukose;

» M/2 die niedrigsten beobachteten *Mittelwerte* der Lymphocyten und übrigen Mononukleären bei *myeloischer* Leukose.

Fälle vorhanden (z. B. Fall 112), die keinen Wert unter 100 % gezeigt haben.

Von der Gruppe L/1 gilt im Gegensatz zur Gruppe L/2, dass die Anzahl der Lymphocyten und sonstigen mononukleären Zellen in der Regel hoch ist: der niedrigste hier beobachtete Wert ist 76,75 % (Fall 65), während im übrigen so gut wie ausnahmslos Werte zwischen 80—100 % festgestellt wurden (Fall 28, 51, 52, 70 u. a.).

Bei den *myeloischen Leukosen* (Gruppe M/1 und M/2) findet man erwartungsgemäss eine bedeutend niedrigere Anzahl lymphatischer und anderer mononukleärer Zellen als bei den lymphatischen Leukosen; das Mittel der höchsten hier beobachteten Werte ist 59,8 ( $\pm 6,0$ ) %, das der niedrigsten 17,3 ( $\pm 3,4$ ) %. Nichtsdestoweniger wundert man sich über die



relativ hohe Zahl 59,8 %; die Erklärung für diesen Wert ist wahrscheinlich die, dass häufig unreife myeloische Zellen, Myeloblasten, mit zu den Lymphocyten gezählt worden sind. In Fall 12 z. B. zählte man bei einer Gelegenheit bis zu 97 % „Lymphocyten“; die Entwicklung des Falles entsprach indessen der einer myeloischen Leukose, weshalb man zu dem Schluss berechtigt sein dürfte, dass hier Myeloblasten mit zu den Lymphocyten gezählt worden sind, besonders da die letztgenannten Zellformen bei anderen Differentialzählungen im gleichen Falle schwach vertreten waren, nämlich mit 14 %. Sonst war die Zahl der Lymphocyten bei den myeloischen Leukosen meist sehr tief: 0—3 % in den Fällen 11, 17, 42, 123.

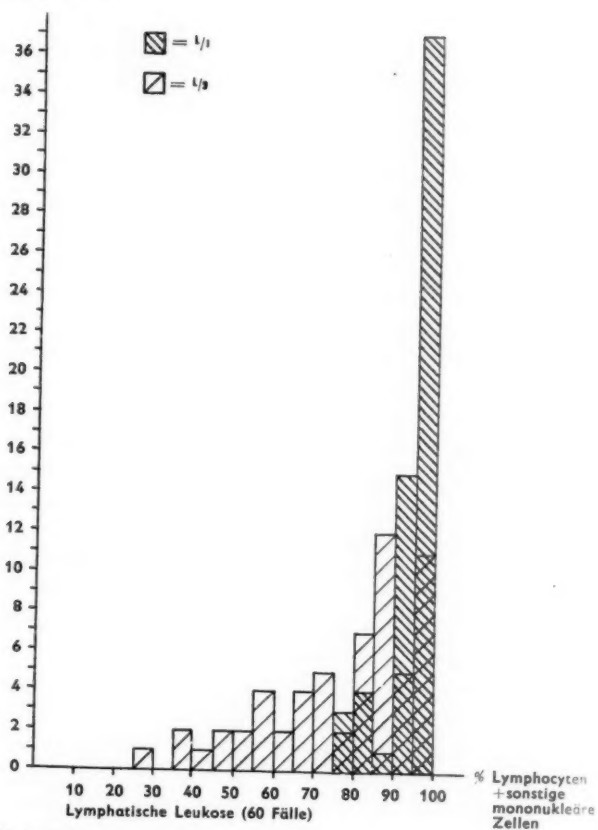
Die Verteilung der Fälle in bezug auf die Zahl der Lymphocyten und sonstigen mononukleären Zellelemente erhält im übrigen aus Abb. 1. Die Gesamtzahl der Fälle ist hier graphisch dargestellt, und zwar je nach Prozentzahl der Lymphocyten und übrigen mononukleären Zellen in Gruppen entsprechend 0—5—10—15 . . . 85—90—95—100 %. Die Diagramme sind also Häufigkeitskurven, aus denen hervorgeht, dass die oben angegebenen Mittelwerte gewissermassen ziemlich irreführend sind, und zwar weil ein Teil der Frequenzkurven eine beträchtliche Schiefheit aufweist; so liegt bei Gruppe L/1 eine starke positive Schiefheit vor, die in Gruppe L/2 ein wenig ausgeglichen ist; in Gruppe M/2 dagegen besteht eine starke negative Schiefheit, während Gruppe M/1 eine starke Streuung mit relativ gleichmässiger Verteilung auf die ganze Kurve zeigt.

Aus den Frequenzkurven lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Die *lymphatischen Leukosen* sind mit 60 Fällen vertreten, deren höchste und niedrigste Werte an Lymphocyten und sonstigen mononukleären Zellen registriert worden sind; um dieselben Gruppenbezeichnungen zu gebrauchen, beträgt die Anzahl der Fälle, deren Werte für die genannten Zellen 80—100 % sind,

in Gruppe L/1: 56 von 60 Fällen, d. h. 93,3 ( $\pm 3,2$ ) % und  
 » » L/2: 35 » 60 » » 58,3 ( $\pm 6,4$ ) %.

Anzahl der Fälle



Anzahl der Fälle

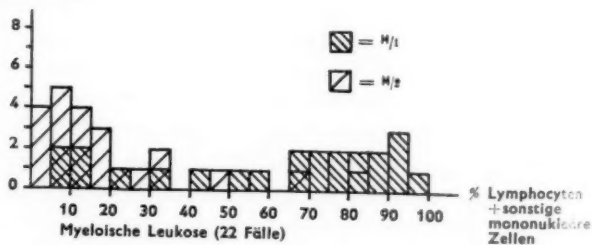


Abb. 1. Die Verteilung der Leukosen in bezug auf die Anzahl der Lymphocyten und der übrigen mononukleären Zellelemente.

Die *myeloischen Leukosen* sind mit 22 Fällen vertreten, deren höchste und niedrigste Werte an Lymphocyten und sonstigen mononukleären Zellen registriert worden sind; in den beiden Gruppen dieser Krankheit — *M/1* und *M/2* — verteilen sich die Fälle, deren Werte für die genannten Zellen 0—20 % sind, folgendermassen:

in Gruppe *M/1*: 4 Fälle von 22, d. h. 18,2 ( $\pm 8,2$ ) % und  
 » » *M/2*: 16 » » 22 » 72,7 ( $\pm 9,5$ ) %;

und die Fälle mit den entsprechenden Werten zwischen 0—50 % verteilen sich hier wie folgt:

in Gruppe *M/1*: 7 Fälle von 22, d. h. 31,8 ( $\pm 9,9$ ) % und  
 » » *M/2*: 20 » » 22 » 90,9 ( $\pm 6,1$ ) %.

Die angeführten Zahlen zeigen, dass die lymphatischen Leukosen in der Regel, jedoch nicht immer, charakteristische Symptome im Blutpräparat ergeben, und zwar so, dass die lymphatischen eine starke Lymphocytose, die myeloischen dagegen eine starke Lymphocytopenie aufweisen. Oft sind jedoch mehrere Präparate während längerer oder kürzerer Perioden notwendig, um die typischen Blutveränderungen hervortreten zu lassen.

Im übrigen gilt vor allem, dass die rein *qualitativen* morphologischen Veränderungen bei der Beurteilung der weissen Blutkörperchen beachtet werden müssen, wenn es zu entscheiden gilt, ob sie das für die Leukose typische Gepräge tragen, d. h. ob *pathologische Zellformen festgestellt werden können*.

### C. Zusammenfassung.

1) Unter den *lymphatischen Leukosen* meines Materials belaufen sich die *aleukämischen Formen* auf 46 ( $\pm 6$ ) %, unter den *myeloischen* auf 17 ( $\pm 7$ ) %.

2) Bei lymphatischer Leukose können die Lymphocyten nebst den übrigen mononukleären Zellelementen zwar höchst beträchtlich an Zahl wechseln, im Mittel zwischen 77,5 ( $\pm 2,3$ ) % und 94,1 ( $\pm 0,7$ ) %; doch zeigt es sich bei den Fällen, die einige

Zeit unter Observation gestanden haben, so dass mehrere Blutproben untersucht werden konnten, dass eine Lymphocytose + Mononukleose von 80—100 % in fast sämtlichen Fällen vorliegt, und zwar in 93,3 ( $\pm 3,2$ ) % von 60 Fällen.

Es ist wichtig zu wissen, dass die *Lymphocytose bei lymphatischer Leukose vorübergehend oder periodisch verschwinden kann*, was daraus zu entnehmen ist, dass nur 58,3 ( $\pm 6,4$ ) % der Fälle in bezug auf die *niedrigsten* ermittelten Werte 80—90 % Lymphocyten + andere Mononukleäre hatten.

3) Bei myeloischer Leukose belaufen sich die lymphatischen und sonstigen mononukleären Zellen im Mittel auf 17,3 ( $\pm 3,4$ )—59,8 ( $\pm 6,0$ ) %. Hierbei wird die Bewertung der Blutpräparate durch das Vorkommen von Myeloblasten erschwert, weshalb teils wiederholte Proben während längerer Perioden entnommen werden müssen und teils grössere Sorgfalt auf die Beurteilung der qualitativen Eigenschaften der weissen Blutkörperchen zu verwenden ist, denn die rein quantitative Bestimmung allein führt leicht dazu, dass die Zahl der lymphatischen Zellelemente fälschlicherweise durch myelogene Blutkörperchen erhöht wird.

## V.

### Auftreten und Verlauf der Leukosen.

#### A. Die allgemeine Häufigkeit der Leukosen.

Die Leukosen des Kindesalters gehören zu den selteneren Krankheiten. An einem Kinderkrankenhaus mit etwa 1 000 Patienten pro Jahr scheint man höchstens ein paar Fälle im Jahr zu finden. WOLLSTEIN und BARLETT sahen 14 Leukosen unter 24 246 Krankenhausfällen, also wenig mehr als  $\frac{1}{2} \text{ ‰}$ ; WILLI fand 50 unter 41,666 Fällen, somit etwas über 1  $\text{‰}$ .

In der Kinderklinik zu Lund sind, wie aus Tab. 5 hervorgeht, 39 Fälle von Leukose behandelt worden. Von diesen sind jedoch 5 unsicher, so dass 34 Fälle unter 14 628 behandelten Fällen bleiben. Dies würde also bedeuten, dass die

Tabelle 5.

Die Anzahl der in der Lunder Kinderklinik behandelten Leukosen.

Jahr	Gesamt- klientel	Anzahl d. Leukosen			
		Sichere + unsichere Fälle		Sichere Fälle	
		Lymphatische Leukosen	Myeloische Leukosen	Lymphatische Leukosen	Myeloische Leukosen
1917	357	2	—	1	—
1918	317	3	—	2	—
1919	373	1	—	1	—
1920	411	—	1	—	1
1921	370	1	—	1	—
1922	349	—	—	—	—
1923	340	—	1	—	1
1924	423	3	—	2	—
1925	323	2	—	1	—
1926	308	2	—	2	—
1927	434	—	1	—	1
1928	545	—	—	—	—
1929	502	—	—	—	—
1930	579	—	—	—	—
1931	577	2	—	2	—
1932	600	2	—	1	—
1933	543	2	1	2	1
1934	553	3	—	3	—
1935	717	1	—	1	—
1936	678	2	1	2	1
1937	829	1	—	1	—
1938	1 113	—	3	—	3
1939	1 179	2	—	2	—
1940	1 100	1	—	1	—
1941	1 108	1	—	1	—
Zusam- men:	14 628	31	8	26	8
		39 Fälle		34 Fälle	

Als unsicher scheiden 5 Fälle aus: Nr. 4, 6, 24, 31, 35.

Leukosen in unserer Klientel 2,4 ‰ ausmachen. Wie aus der Tabelle ersichtlich, befindet sich jedoch die Klientel der Klinik in raschem Zunehmen, was mit dem ständig wachsenden Aufgabenbereich der Klinik zusammenhängt, während die absolute Leukosenfrequenz unverändert geblieben ist. Die Häufigkeit der Leukosen aus der Belegschaft von Krankenhäusern zu errechnen, ist deshalb nicht ganz richtig. Das Ergebnis solcher Berechnungen wechselt nämlich je nach den speziellen Aufgaben der einzelnen Krankenhäuser.

### B. Die Verteilung nach dem Alter.

Im Gegensatz zu einer älteren — bisweilen heute noch vertretenen (WIENBECK, 1942) — Anschauung weiss man nunmehr, dass Menschen jeden Alters an Leukose erkranken können. Es sind sogar Fälle von kongenitaler Leukose, in der überwiegenden Anzahl myeloische, beschrieben worden. Die ältesten Beschreibungen solcher Fälle stammen von SÄNGER (1888), SIEFART (1898), POLLMAN (1898) u. a. (zit. nach STRANSKY, 1926). Im allgemeinen ist den Mitteilungen solcher kongenitaler Leukosen starke Kritik begegnet. In einer Reihe von Fällen handelt es sich offenbar um eine Verwechslung mit kongenitaler Erythroblastose bei Hydrops congenitus und Icterus gravis familiaris; in anderen Fällen haben leukämoide Reaktionen zu Irrtümern geführt. Histopathologisch dürfte es übrigens leicht sein, eine persistierende extramedulläre Blutbildung embryonalen Typs fälschlich als eine myeloische Leukose anzusprechen. PAPPENHEIM schreibt nämlich nach STRANSKY hierüber: „Die Deutung und die Schlussfolgerung auf Grund des erhobenen tatsächlichen Befundes und der angewandten Untersuchungstechnik dürfte mit einem grossen Fragezeichen zu versehen sein.“ Indessen sind Fälle beschrieben, bei denen zweifellos eine angeborene Leukose bestanden hat, u. a. hat STRANSKY, der das Problem der kongenitalen Leukose sehr kritisch beurteilt, in seiner monographischen Zusammenstellung (Zschr. Kinderh., 41:574) einen Fall von einwandfreiem kongenitalem Myelochlorom mitgeteilt. Auch J. OPIEZ

(1924) hat myeloische Leukose in einem Falle beschrieben, bei dem (nach STEANSKY) gute Gründe für den kongenitalen Charakter der Krankheit sprechen. Aus neuerer Zeit liegen noch weitere derartige Mitteilungen vor (BÜNGELER, 1931, VERENA KOENMANN, 1934, u. a.).

Ob es auch *kongenitale lymphatische Leukosen* gibt, ist etwas unsicher, doch dürften sie nach einer Beschreibung von SMITH (1921) nicht ausgeschlossen sein (Am. J. Dis. Childr. 21:163).

Allem Anschein nach ist die Diagnose „kongenitale Leukose“ mit sehr grosser Vorsicht zu stellen. RUPILIUS (1934) u. a. betonen gerade die Schwierigkeit, in solchen Fällen sowohl myeloische als lymphatische Reaktionen von den entsprechenden Leukosen bei Neugeborenen zu unterscheiden.

Der folgende Fall meines Materials bietet gewisse Anhaltspunkte für angeborene myeloblastische Leukose. Obwohl der Fall *klinisch* wenig von Interesse bietet, sei er hier doch zur Diskussion gestellt.

*Fall 96.*<sup>1</sup> Neugeborener Knabe, 9 Tage nach der Geburt gestorben.<sup>2</sup>

Mutter gesund, II-para, normale Geburten. Keine Fehlgeburten. Der Knabe wurde ausgetragen; die Geburt war normal. Gewicht bei der Geburt 3 420 g; initiale Gewichtsabnahme auf 3 150 g, am 4. Lebenstage nimmt das Gewicht wieder zu und ist am 8. Tag 3 220 g, dann sub finem vitae wieder Gewichtsabnahme.

Anfangs zeigte das Kind keine Besonderheiten, am 9.9.1928, als das Kind 6 Tage alt war, wurde jedoch vermerkt: „Kind Temp. (38,5°). Keine sicheren Symptome.“ — 10.9. (Professor af KLERCKER): „Pharyngitis + akute Peritonitis.“ — 13.9.: „Die ganze Zeit gute Darmpassage, normale Fäzes. Kein Erbrechen. — Gestern Abend Verschlimmerung unter starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes; graublasse Hautfarbe, Zyanose. Atmung mit starkem Einziehen von Thorax und Epigastrium. Nasen-

<sup>1</sup> Herrn Professor EINAR SJÖVALL danke ich wärmstens für seine Liebenswürdigkeit, mir diesen Fall zur Verfügung gestellt zu haben.

<sup>2</sup> Nach im Oktober 1942 eingezogenen Erkundigungen sind die Eltern und der 1926 geborene Bruder gesund. Keine jüngeren Geschwister. Die Mutter hatte keine Fehlgeburten. Die Verwandten sind gesund.

flügelatmung. Keine sichere Dämpfung an den Lungen, jedoch bronchiell zischendes Atmungsgeräusch und zahlreiche Nebengeräusche beim Ausatmen. Unter schnell fortschreitender Verschlimmerung Exitus um 1.30 Uhr.“

*Pathologisch-anatomische Untersuchung* (Professor LINDAU und Dozent ASK-UPMARK).

Leiche eines Knaben von gewöhnlichem Körperbau. Keine äusseren Missbildungen. Zyanotische Hautfarbe, möglicherweise mit einem Stich ins Gelbe. Keine Hautblutungen. Nabelstumpf eingetrocknet, keine Spuren einer Reizung desselben. Bei der Eröffnung der Nabelgefässe sieht man rote Thromben ohne Anzeichen einer Infektion. — Zunge, Rachen, Tonsillen o. B., ebenso Luft- und Speiseröhre. Thymus von normalem Umfang und Aussehen.

Recht grosse, blutreiche und ziemlich dunkle Lungen, die etwa zur Hälfte mit dünnem, mattem Fibrin belegt sind, durch welches eine ganz freie, kleinknotige Anordnung hindurchschimmert. Auf der Schnittfläche, die homogen ist und keine deutlichen Herde aufweist, tritt dies weniger hervor.

Der Herzbeutel enthält eine vermehrte Menge leicht blutiger Flüssigkeit. Das Herz zeigt einen deutlichen Fibrinbelag. Klappen und Mündungen ohne Veränderungen oder Auflagerungen. Das Myokard hat ein gewöhnliches Aussehen. In den Pleurahöhlen kein fremder Inhalt.

In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit, blasses und glattes Peritoneum. Der Verdauungskanal ist fast zusammengefallen. Bei Eröffnung desselben findet man nur spärlichen Inhalt von normaler Konsistenz und Geruch. Dagegen ist der ganze lymphatische Apparat des Darmes merklich hyperplastisch, und die solitären Follikel sowohl als die Peyerschen Plaques erheben sich markant über die Umgebung. Keinerlei Geschwürbildung. Die Mesenteriallymphknoten, besonders am Caecalwinkel, sind markig vergrössert und enthalten gelbweisse Gebiete.

Die Leber ist gross und recht fest, Gewicht 225 g. Sie ist von grünbrauner Farbe, und unter der Kapsel erkennt man zahlreiche unregelmässige, etwa stecknadelkopfgrosse, weisslich graue Herde. In der Schnittfläche, die sonst keine Besonderheiten zeigt, treten diese schlechter hervor.

Die Milz ist gross und fest, Gewicht 18 g, Schnittfläche rotgrau ohne besondere Herde. Perisplenitis fibrinosa.

Die Nieren zeigen keine wesentlichen Besonderheiten. Nebennieren verhältnismässig klein mit schmaler Rinde und ohne makroskopische Knötchen.

Pankreas und Harnblase o. B.



Das Hirn und seine Häute weisen keine dem blossen Auge erkennbaren Veränderungen auf.

*Mikroskopische Untersuchung:*

Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten und Darmwandung zeigen überall eine starke, grosszellige, leukämische Infiltration. Bei der Oxydasefärbung einwandfrei positive Reaktion, die jedoch nicht so stark ist wie bei einer gewöhnlichen Leukocytose. Siehe Abb. 2 a und b.

Das klinische Bild zeigt in diesem Falle so gut wie nichts, was auf eine Leukose schliessen liesse. Es wäre wünschenswert gewesen, hämatologische Untersuchungen zu besitzen, doch war das Symptomenbild des Falles nicht dazu angetan, an eine Blutkrankheit denken zu lassen. Diese hämatologischen Untersuchungen hätten in erster Linie eine Bestätigung der pathologisch-anatomischen Befunde bieten sollen. Das mikroskopische Bild der Leber- und möglicherweise auch der Milzpräparate könnte vielleicht auf eine *persistierende embryonale Blutbildung* deuten oder vielleicht noch eher auf eine *leukämoide Reaktion auf infektiöser Grundlage*; dies ist jedoch weniger wahrscheinlich, da auch Darmwand und Lymphknoten eine Zellinfiltration leukotischen Typs zeigen. — Die Blutuntersuchungen hätten in diesem Falle auch Bescheid hinsichtlich der Frage der sog. „Erythroblastose“ bei Anämie des Neugeborenen geben können. Nach WIENBECK (1942) findet man nämlich bei *Icterus gravis neonatorum* und bei *Hydrops congenitus universalis* eine leukämoide Blutbildung mit hochgradiger extramedullärer Myelopoese. Besonders ist dies bei der letzteren Krankheit der Fall, von der er schreibt: „Nur mengenmässig unterschieden davon“ (vom *Icterus gravis*) „ist die mächtige, ebenfalls vorwiegend erythropoetische Myelopoese in Leber, Lymphknoten, Milz und Thymus bei der sog. Erythroblastose des *Hydrops congenitus universalis*.“

Die Diagnose: kongenitale Leukose hat also in diesem Falle klinisch nicht gestellt werden können, denn die hämatologische Untersuchung ist eine unerlässliche Voraussetzung für die Ableitung bestimmter Schlussfolgerungen aus dem pathologisch-anatomischen Befund. Der vorliegende Fall interessiert uns indessen bei der Diskussion des Problems der angeborenen Leukose.

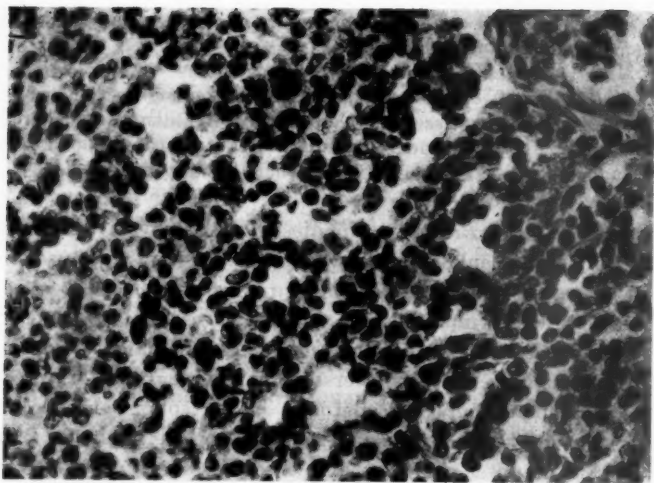


Abb. 2 a. *Fall 96.* Myeloblasteninfiltration in einem Lymphknoten.  
(Kongenitale Leukose?)

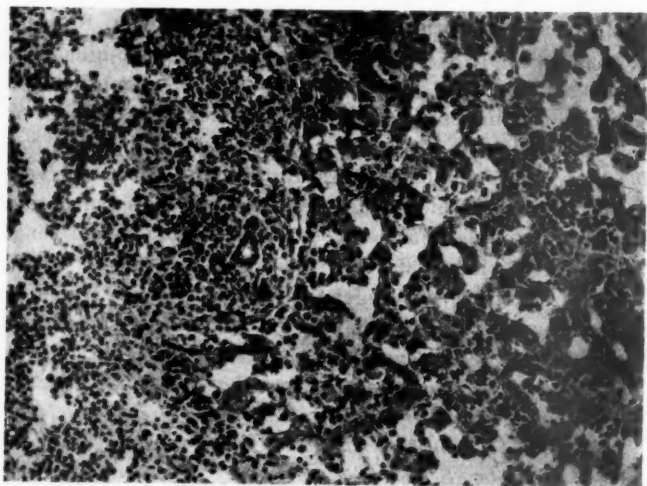


Abb. 2 b. *Fall 96.* Myeloblasteninfiltration in der Leber.  
(Kongenitale Leukose?)

Wie schon erwähnt, begegnet man zuzeiten auch heute noch der Auffassung, Kleinkinder bekämen keine Leukose. Diese Behauptung wird jedoch durch verschiedene Beschreibungen einschlägiger Fälle widerlegt. LINDBOM (1919) beschreibt in seiner grossen Arbeit über akute Leukose einen Fall von *lymphatischer akuter Leukose* bei einem Vierjährigen; MALMBERG (1925) hat zwei derartige Fälle beschrieben, von denen der eine ein 4 Mon. und der zweite ein 10 Mon. altes Kind betraf (*Fall 59 und 127* meines Materials); in MALMBERGS Fällen handelte es sich um *myeloische Leukose*. — JELKE (1939) hat eine lymphatische Leukose bei  $1\frac{1}{2}$ jährigen Zwillingen beschrieben (*Fall 124 und 125* meines Materials).<sup>1</sup>

RAMSAY (1927) hat 100 Fälle von Leukose bei Kindern unter 8 Jahren zusammengestellt, und zwar 91 Fälle aus dem Schrifttum, die übrigen 9 aus eigener Beobachtung: *in den ersten 4 Lebensjahren treten doppelt so viele Fälle auf wie in den folgenden 4 Jahren.*

Auch wenn somit festgestellt ist, dass die Leukose in jedem Alter auftreten kann, lässt sich doch die Möglichkeit einer etwas unterschiedlichen Verteilung der Krankheit in verschiedenen Altersgruppen denken. Man sieht auch, dass die meisten einschlägigen Untersuchungen zeigen, dass das *Kleinkindesalter* am gefährdetsten zu sein scheint. Es wurde schon erwähnt, dass RAMSAY zu diesem Befund kam. WILLI (1936) hat mit 50 eigenen Fällen und 400 Fällen aus dem Schrifttum gezeigt, dass *die Drei- und Vierjährigen am stärksten heimge-sucht* sind, während das Pubertätsalter am wenigsten gefährdet ist.

In meinem Material verteilen sich auch die Leukosen, wie aus *Tab. 7 a und b* (S. 58) hervorgeht, so, dass unter den lymphatischen Leukosen die Altersgruppe 1.—5. Lebensjahr stärker vertreten ist als das folgende Jahrfünft. So umfasst die Altersgruppe 1.—5. Jahr von den *lymphatischen Leukosen* 48 Fälle gegenüber 20 Fällen der Gruppe 6.—10. Jahr.

<sup>1</sup> Den Herren Doz. MALMBERG und Dr. JELKE danke ich wärmstens für die Überlassung ihrer Fälle.

(Die folgende Fünfjahresgruppe, das 11.—15. Lebensjahr umfassend, darf in diesem Zusammenhang nicht mitgezählt werden, weil sie ziemlich inhomogen ist, da verschiedene der Kinderkrankenhäuser, aus denen mein Material stammt, keine Kinder über 12 Jahre aufnehmen.)

*Die Differenz zwischen den beiden Fünfjahresgruppen ist 28 ( $\pm 8,2$ ) und somit statistisch gesichert, da sie über 3mal so gross ist wie der mittlere Fehler. Dagegen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Frequenzzahlen innerhalb der einzelnen Altersgruppen.*

Die *myeloischen Leukosen* verteilen sich ziemlich gleichmässig auf die Altersgruppen; die beiden ersten Fünfjahresperioden sind praktisch gleich stark, nämlich 10 bzw. 12 Fälle.

*Mein Material zeigt somit, dass das Kleinkindesalter im Vergleich zu den späteren Kindheitsjahren besonders stark für lymphatische Leukose prädisponiert ist. Meine Untersuchungen bestätigen also in diesem Punkte frühere Erfahrungen.*

*Die myeloischen Leukosen dagegen verteilen sich im ganzen gleichmässig über das ganze Kindesalter.*

### C. Die Verteilung nach dem Geschlecht.

Was die geschlechtliche Verteilung der Leukose betrifft, so besteht ziemliche Einigkeit darüber, dass Knaben häufiger als Mädchen von der Krankheit befallen werden. In RAMSAYS Material entfallen 62,3 % (also fast  $\frac{2}{3}$ ) der Fälle auf Knaben. Auch unter H. OPITZ' 49 Fällen sind die Knaben mit  $\frac{2}{3}$  vertreten; dasselbe Verhältnis zeigt TOLLSTEINS (zit. nach WILLI) Material von 28 Fällen (19 Knaben, d. h. 68 %; RUPILIUS hat unter 17 Patienten 13 (76,4 %) Knaben; in WILLIS Material dagegen, 50 Fälle umfassend, ist der zahlenmässige Unterschied zwischen Knaben und Mädchen nicht so gross, nämlich 28 : 22 (56 : 44 %); ENGELBRETH-HOLMS (1935) Material von 95 Fällen, das sowohl Erwachsene als Kinder umfasst, besteht zu 60 % aus männlichen Patienten; und LINDBOM hat unter 18 Fällen (Erwachsene und Kinder) 14 männliche Patienten.

Mein Material zeigt (wie übrigens aus *Tab. 7 a* und *b* hervorgeht), für Knaben und Mädchen dieselbe Frequenz, und zwar sowohl bei der lymphatischen wie bei der myeloischen Leukose. *Von 111 Leukosefällen betreffen 56 Knaben und 55 Mädchen.*

*Mein Material bestätigt also nicht die oft gemeldete Erfahrung, dass Knaben häufiger von Leukose befallen werden als Mädchen.*

#### **D. Die Relation zwischen lymphatischen und myeloischen Leukosen.**

Alle Autoren, die über Leukose bei Kindern gehandelt haben, stellen übereinstimmend fest, dass die lymphatische Form entschieden gegenüber der myeloischen dominiert.

Im allgemeinen scheint das Häufigkeitsverhältnis zwischen lymphatischer und myeloischer Leukose im Kindesalter 70:30 oder 80:20 zu sein.

Im RAMSAYS Material machen die lymphatischen Leukosen 70 % (von insgesamt 100 Fällen) aus. H. OPITZ (1931) hat unter 49 Fällen 43 (89 %) lymphatische Leukosen. In TOLLSTEINS (zit. nach WILLI) Material sind von 28 Leukosen 23 (85 %) lymphatische. RUPILIUS hat 17 Fälle, darunter 14 (82 %) lymphatische. Von WILLIS 50 Fällen sind 38 (76 %) lymphatische Leukosen.

Wie aus *Tab. 7 a* und *b* hervorgeht, sind von den Leukosen meines Materials 82 lymphatisch und 29 myeloisch; von insgesamt 111 Fällen machen also die lymphatischen Leukosen 73,8 ( $\pm 4,2$ ) % und die myeloischen 26,2 ( $\pm 4,2$ ) % aus. Die Differenz zwischen der Frequenz der beiden Leukoseformen beträgt 46 ( $\pm 5,9$ ) % und ist somit statistisch gesichert.

Wenn man von der Schwierigkeit absieht, mit absoluter Bestimmtheit zwischen akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukose zu unterscheiden, haben wenigstens die Leukosen, die unter dem Bilde der lymphatischen Form verlaufen, die entschieden höchste Frequenz. *Mein Material bestätigt eindeutig die Schrifttumsangaben über die Relation zwischen*

*lymphatischer und myeloischer Leukose im Kindesalter; diese Relation — lymphatisch : myeloisch — dürfte auf etwa 3 : 1 zu schätzen sein.*

### E. Die Krankheitsdauer.

Zum Unterschied von der Dauer der adulten Leukoseformen im allgemeinen nehmen die kindlichen Leukosen offenbar so gut wie immer einen recht schnellen Verlauf. Dies gilt vor allem von den lymphatischen und — nach den Schrifttumsangaben zu urteilen — den monocytären Formen. Rein myeloische Leukosen von hämatologisch nicht allzu unreifem Typus haben jedoch bisweilen auch bei Kindern einen mehr chronizitierenden Verlauf von etwa demselben Gepräge, wie man ihn bei Erwachsenen zu sehen gewöhnt ist. Wie NÄGELI hervorhebt, ist indessen der Charakter der Krankheit, ob akut oder chronisch, nicht so sehr eine Zeitbestimmung, als vielmehr eine Funktion des klinischen Bildes. So erhält eine sogenannte akute Leukose ihr Gepräge durch das Fieber, die Blutungen und die Prostration, alles Symptome von mehr oder weniger fulminantem Charakter. Die sog. chronische Leukose dagegen verläuft durchweg milder. Aber auch der chronische Charakter einer Leukose schliesst nicht aus, dass die Krankheit — bei Exazerbationen, nicht zum wenigsten *sub finem vitae* — ein akutes Gepräge annehmen kann; dies lässt sich sogar als für den Krankheitsverlauf ganz typisch bezeichnen.

Die akuten Leukosen führen im allgemeinen recht schnell zum Tode. Fast immer treten auch die Kinderleukosen unter diesem akuten Bilde auf. Fälle von kindlicher Leukose überleben nach Beginn der Krankheit nur ausnahmsweise 1 Jahr. Besonders gilt dies von der lymphatischen Leukose; die myeloische Leukose dagegen zeigt die Tendenz eines mehr protrahierten Verlaufs (so lebte MALMBERGS Fall mehr als 1 Jahr). BRUIN (1932) hat indessen gezeigt, dass auch lymphatische Leukosen bisweilen langsam verlaufen können: ein 9jähriger Knabe starb nach 11monatiger Krankheit; aus dem Schrifttum

hat derselbe Autor noch weitere 11 Fälle von lymphatischer Leukose mit einem derartig in die Länge gezogenen Verlauf zusammengestellt.

Nach RAMSAY beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer der lymphatischen Leukose 2 Mon., der myeloischen Leukose 4,3 Mon. Nach WILLI (sowohl lymphatische als myeloische Leukose):  $3\frac{3}{4}$  Mon. MILA PEARCE (1936) veröffentlicht ein Material von 41 Fällen, das sie nach der Krankheitsdauer in 3 Gruppen teilt: *Gruppe I*: etwa 7 Wochen; *Gruppe II*: etwa 10 Wochen; *Gruppe III*: 5—10 Mon. (in dieser Gruppe ein Fall mit 12monatiger und einer mit über 3jähriger Dauer). In *Gruppe I* liegt der Altersmedian bei 3,1 Jahren (3/12—10 Jahre); in *Gruppe II* bei 3,5 Jahren und in *Gruppe III* bei 5,4 Jahren (18/12—12 Jahre). WARREN (1929) hat 113 akute Leukosen, von denen 84 (74,3 %) innerhalb von 2 Mon. starben.

Mit Hilfe meines Materials habe ich versucht, zu einer gewissen Auffassung über die Dauer der Leukosen im Kindesalter zu kommen. Es ist hierbei jedoch unmöglich, mit dem Anspruch auf Exaktheit die Dauer des Verlaufs anzugeben. Besonders gilt dies für die länger hingezogenen Fälle, bei denen der Krankheitsbeginn so uncharakteristisch ist, dass es sich schlecht entscheiden lässt, ob die Krankheit beispielsweise 5, 6 oder 7 Mon. oder 38 oder 42 Mon. gedauert hat; Fälle mit solch protrahiertem Verlauf kommen jedoch in meinem Material so sporadisch vor, dass sie nicht allzusehr auf die Berechnungen einwirken dürften; die Fälle mit schnellerem Verlauf bereiten bei der Bestimmung der Dauer etwas geringere Schwierigkeiten; in mehreren von diesen Fällen war der Krankheitsbeginn so markant, dass er zeitlich einigermaßen zufriedenstellend bestimmt werden kann. Doch ist zuzugeben, dass auch hier diese Bestimmung in manchen Fällen schwierig ist.

Die Krankheitsdauer ist also von dem in der Anamnese angegebenen Krankheitsbeginn bis zum Exitus gezählt. *Tab. 6.*

*Tab. 7 a* und *b* und *Abb. 3* geben an, zu welcher Dauer ich in den einzelnen Fällen gelangt bin. Die graphische Ver-

Tabelle 6.

Fall Nr.	Alter (Jahre)	Krankheitszeit	Dauer (Mon.)	Leuko- form
1	3	Anf. Dez. 35—5.5.36	mindestens 5	Lymph.
2	9 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>	Ende Febr. 36—17.5.36	„ 2,5	„
3	10	20.2.17—8.3.17	< 1	„
5 ♂	2	16.12.17—Juni 18	mindestens 6	„
7 ♂	4	Jan. 18—30.12.18	„ 11	„
8 ♂	3	Mitte Febr. 39—3.5.39	„ 2	„
9 ♂	5	10.5.—10.9.40	„ 4	„
10 ♂	6	Ende Febr.—15.4.38	„ 2	Myel.
11 ♂	9 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Mai—14.10.38	„ 5	„
12 ♂	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	15.4.—14.7.38	„ 3	„
13	1	Mitte Aug.—4.11.37	„ 3	Lymph.
14 ♂	4	Anf. Febr.—28.3.19	„ 2	„
15 ♂	6	Anf. Febr.—14.6.20	„ 4	Myel.
16 ♂	11	Ende Aug.—24.11.21	„ 3	Lymph.
17 ♂	4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Ende Jan.—13.3.36	„ 2	Myel.
18	5	Dez. 33—9.3.34	„ 3	Lymph.
19 ♂	7	Anf. Mai—25.5.34	< 1	„
20 ♂	6	ca. 20.6.—27.7.34	mindestens 1	„
21 ♂	11	Nov. 31—27.6.33	„ 20	Myel.
22 ♂	7	Anf. Mai—10.9.33	„ 4	Lymph.
23 ♂	1 <sup>3</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Juni—25.9.33	„ 3	„
25 ♂	11	Anf. März—29.5.32	„ 2	„
26	7	Mitte März—26.4.31	„ 2	„
27	7	Mitte März—Aug. 31	„ 6	„
28	3	Mitte Juni—18.4.39	„ 1	„
29	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	26.1.—21.2.35	„ 1	„
30 ♂	8	Ende Mai 22—16.2.23	„ 8	Myel.
32	10 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>	Ende April—15.5.24	< 1	Lymph.
33 ♂	6	5.9.—1.11.24	„ 2	„
34	5	Anf. Nov. 24—2.1.25	„ 2	„
36	2 <sup>4</sup> / <sub>12</sub>	Juli oder Aug.—19.10.26	„ 3	„
37	5	10.8—9.9.26	„ 1	„



(Tabelle 6, Forts.)

Fall Nr.	Alter (Jahre)	Krankheitszeit	Dauer (Mon.)	Leukose- form
38 ♂	5 1/2	ca. 5.7.26—16.2.27	mindestens 7	Myel.
42	11	Mitte Dez. 27—30.3.28	„ 3	„
43 ♂	16	Mitte Okt. 30—7.3.31	„ 4	Lymph.
44 ♂	11	Anf. Jan.—9.2.30	„ 1	„
45	16	Anf. März—16.5.30	„ 2	Myel.
46	14	10.9.—24.11.32	„ 2	Lymph.
47 ♂	3	ca. 15.12.—26.12.39	< 1	Myel.
49 ♂	1	3.3.—26.4.26	mindestens 2	„
50 ♂	3 1/2	Ende Dez. 33—20.3.34	„ 3	Lymph.
51	4 1/2	Anf. Juni—20.7.29	„ 2	„
52 ♂	12	Anf. Jan.—10.2.32	„ 1	„
53 ♂	3	Mitte Mai—26.8.35	„ 3	„
54 ♂	3 1/2	Anf. Juni—22.6.37	„ 1	„
55 ♂	13	Anf. Juni—6.9.26	„ 3	„
57	5	Ende Sept.—30.10.23	„ 1	„
58 ♂	2	Anf. Jan.—26.1.37	< 1	Myel.
59 ♂	3 1/2	Anf. Aug. 23—21.9.24	mindestens 17	„
60 ♂	3	Okt.—21.11.29	„ 2	Lymph.
61	2	Mitte Sept.—30.10.31	„ 1	„
62	3 3/12	Mitte Juni—11.9.31	„ 3	„
63	6	Aug.—6.11.24	„ 2	„
64 ♂	6	Mitte Juli—18.9.25	„ 2	„
65 ♂	1	Anf. April—6.5.27	„ 1	„
66	9	Mitte Okt.—15.11.25	„ 1	Myel.
68 ♂	2	Ende Nov.—2.12.39	„ 1	„
69 ♂	2 1/2	Ende Mai—26.7.40	„ 2	„
70 ♂	3	Mitte Aug. 27—13.11.27	„ 3	Lymph.
72 ♂	4 1/2	ca. 4 okt.—22.10.29	< 1	„
73	3 3/12	Ende Nov. 35—3.1.36	mindestens 1	„
74	9 4/12	Sept. 34—7.2.38	„ 41	Myel.
75 ♂	12 3/12	5.6.—27.6.34	„ 1	Lymph.
76 ♂	1 3/12	Anf. Mai—31.5.33	„ 1	„
77 ♂	3 1/2	Ende Okt.—18.12.34	„ 1	„

(Tabelle 6, Forts.)

Fall Nr.	Alter (Jahre)	Krankheitszeit	Dauer (Mon.)	Leukose- form
78 ♂	1 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>	ca. 20.8.—29.9.40	mindestens 1	Lymph.
80 ♂	<sup>10</sup> / <sub>12</sub>	ca. 15. Juni—15.7.29	» 1	»
81	4	Anf. Juli—1.9.41	» 2	»
82 ♂	6 <sup>8</sup> / <sub>12</sub>	19.1.—10.6.13	» 5	»
83	7 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Ende Dez. 17—18.6.18	» 6	»
84	4	Aug.—17.12.06	» 3	Myel.
85 ♂	3 <sup>10</sup> / <sub>12</sub>	März—7.10.31	» 6	Lymph.
87 ♂	<sup>11</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Mai—25.7.28	» 2	»
88 ♂	2 <sup>4</sup> / <sub>12</sub>	17.7.—9.8.27	< 1	»
90	12 <sup>8</sup> / <sub>12</sub>	10.6.—11.8.28	mindestens 2	»
91	4 <sup>10</sup> / <sub>12</sub>	?	?	»
92	2 <sup>2</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Okt.—3.12.37	mindestens 2	»
97	2 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Jan.—26.2.29	» 2	»
98	3 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Juli—2.8.34	» 1	»
99	10 <sup>5</sup> / <sub>12</sub>	Ende Aug.—22.11.33	» 2	»
100 ♂	14 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Aug.—6.12.33	» 4	Myel.
101 ♂	15 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Jan.—Juli 41	» 6	Lymph.
102 ♂	2 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Sept.—11.12.41	» 3	»
103	4 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	Dez. 37—15.2.38	» 3	»
104	13	Mitte April—24.8.37	» 4	»
105	10 <sup>4</sup> / <sub>12</sub>	16.1.—8.2.36	» 1	»
106	1 <sup>10</sup> / <sub>12</sub>	Ende Juni—29.8.35	» 2	»
107	4 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Nov.—13.12.37	» 1	»
109	8 <sup>2</sup> / <sub>12</sub>	Okt. 35—24.2.36	» 4	Myel.
110	11 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Juni 35—2.2.36	» 7	»
111	<sup>10</sup> / <sub>12</sub>	Ende Dez. 33—26.3.34	» 3	Lymph.
112	2 <sup>3</sup> / <sub>12</sub>	Anf. März—6.8.37	» 5	»
113	<sup>10</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Nov.—8.12.24	< 1	»
114 ♂	4	Ende Mai—28.8.26	mindestens 3	»
115	13	April 30—29.2.32	» 20	Myel.
116 ♂	5	Anf. Febr.—13.3.30	» 1	Lymph.
117	5 <sup>3</sup> / <sub>12</sub>	Ende Dez. 29—19.4.30	» 3	Myel.
118 ♂	5 <sup>4</sup> / <sub>12</sub>	Mitte Sept. 35—13.4.36	» 6	»

(Tabelle 6, Forts.)

Fall Nr.	Alter (Jahre)	Krankheitszeit	Dauer (Mon.)	Leukose- form
119	2 <sup>2</sup> / <sub>12</sub>	Anf. März—5.4.39	mindestens 1	Lymph.
120 ♂	6 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Febr.—28.3.39	„ 2	„
121	2 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Juni—9.7.26	„ 2	Myel.
123	10	Mai ? 27—9.6.29	„ 24	„
124	<sup>5</sup> / <sub>12</sub>	20.5.—1.6.38	„ 1	Lymph.
125	<sup>6</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Juni—20.8.38	„ 3	„
126	6 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	21.2.—3.5.41	„ 2	„
127	1	Ende Mai 21—2.3.22	„ 9	Myel.
129	10	?	?	Lymph.
130	1 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	11.11.—12.12.41	mindestens 1	„
136 ♂	9	Ende Okt. 41—25.3.42	„ 4	Myel.
137 ♂	7	Okt. 41—27.6.42	„ 8	Lymph.
140	<sup>10</sup> / <sub>12</sub>	Anf. Juni—27.7.42	„ 2	„

teilung der Krankheitsdauer bei *lymphatischer Leukose* veranschaulicht, dass die meisten Fälle in den ersten vier Krankheitsmonaten zum Tode führten. Den Höhepunkt erreicht die Sterblichkeit im zweiten bzw. dritten Krankheitsmonat. Danach zeigt die Kurve einen ziemlich raschen Abstieg, so dass in der zweiten Viermonatsperiode nur 12 gegenüber 66 in der ersten vorliegen; die restlichen 2 Fälle starben im neunten bzw. zwölften Krankheitsmonat.

Bei *myeloischer Leukose* schwankt die Krankheitsdauer stärker: ebenso wie bei der lymphatischen Leukose finden wir zwar, dass die meisten Patienten in den ersten 4 Krankheitsmonaten (und meistens im dritten Krankheitsmonat) gestorben sind; in der zweiten Viermonatsperiode ist die Zahl der Todesfälle niedriger, nämlich 8 gegenüber 14 Fällen in der ersten. Danach aber sind die Todesfälle sporadisch und auf eine Krankheitsdauer zwischen 1 und 3 Jahren verteilt. — Von Interesse ist, dass es sich bei einem dieser Fälle (59) — früher von MALMBERG veröffentlicht — um ein Kind handelt, das sich

Tabelle 7 a.

Alter und Dauer der lymphatischen Leukosen.

Lebensjahr	Lymphatische Leukosen. Anzahl der Fälle												Zus.	o'
1	3	2	3	2									10	2
2		5	1	2									8	4
3	1	2	2	2		1	1					48	9	4
4		5	2	4		1	1						13	4
5	1	1	3	2								1	8	4
6		3	1	1	1	1							7(8)*	2
7		1	5										6	9
8	1		1		1		2		1			20	6	3
9														
10														
11		1	2										3	
12		1		1									2(3)*	3
13		2	1										3	2
14				1	1								2	1
15			1										1	
16							1						1	1
17					1								1	1
Zusammen	6	23	22	15	4	3	5		1			1	80(82)	39
Krank- heitsmonat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		

\* Für die Fälle 91 und 129 ist die Dauer nicht bekannt.

bei Krankheitsbeginn im Säuglingsalter befand; die Krankheit dauerte in diesem Falle 17 Mon. Der Fall, der eine Krankheitsdauer von über 3 Jahren hatte, betraf ein 10jähriges Mädchen (Fall 74).

Eine Berechnung der prozentualen Anzahl von Fällen, die in der ersten (I) bzw. zweiten (II) Viermonatsperiode der Krankheit sowie später (III) zum Exitus kamen, ergibt folgende Werte:

Tabelle 7 b.

Alter und Dauer der myeloischen Leukosen.

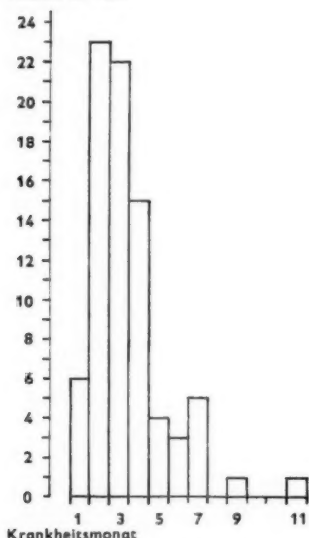
Lebensjahr	Myeloische Leukosen. Anzahl der Fälle														Zus.	♂
1					1										1	1
2			1						1						2	1
3	1	1	2												4	4
4	1														1	1
5			1	1											2	
6				2		1	1			1					5	4
7			1		1										2	2
8																
9					1			1							2	1
10		1			1									1	3	1
11												1			1	
12				1			1				1				3	1
13																
14											1				1	
15					1										1	1
16																
17			1												1	
Zusammen	2	2	6	4	4	1	1	2	1	1	1	2	1	1	29	17
Krankheitsmonat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	18	21	25	42		

*Lymphatische Leukose**Myeloische Leukose*I 82,5 ( $\pm$  4,2) %48,3 ( $\pm$  9,2) %II 15,0 ( $\pm$  4,0) %27,6 ( $\pm$  8,3) %III 2,5 ( $\pm$  1,7) %24,1 ( $\pm$  7,9) %

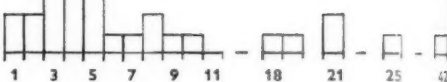
Die Differenz zwischen der Frequenz der Sterbefälle in der ersten und zweiten Viermonatsperiode ist:

bei *lymphatischer Leukose*: 67,5 ( $\pm$  5,8) %;bei *myeloischer Leukose*: 20,7 ( $\pm$  12,4) %.

Anzahl d. Fälle



Lymphatisch



Myeloisch

Abb. 3. Dauer.

Der Differenz zwischen den Frequenzzahlen bei lymphatischer Leukose ist statistisch gesichert, bei myeloischer dagegen nicht. Man kann also sagen, dass lymphatische Leukosen bei Kindern meist einen schnellen Verlauf nehmen; gewöhnlich tritt der Tod innerhalb von 4 Monaten nach Krankheitsbeginn ein; die myeloische Leukose verläuft oft ebenso schnell wie die lymphatische, doch ist die Tendenz des chronisierenden Verlaufs entschieden stärker. Die längste Krankheitsdauer unter den lymphatischen Leukosen war 11 Mon. (Fall 7, ein 4jähr. Knabe); unter den myeloischen Leukosen dauerte der Verlauf längstens 41 Mon. (der obengenannte Fall 74).

#### F. Über die jahreszeitlichen Schwankungen der Leukosen.

Im Jahre 1934 machten LAMBIN und GERARD die interessante Beobachtung, dass die Morbiditätsfrequenz der Erwach-

Tabelle 8 a und b.

## Jahreszeitliche Schwankungen der Leukosen.

## a. Verteilung der Fälle über die Kalendervierteljahre.

Vierteljahr	Anzahl der Fälle			
	Lymphat. Leuk.	Myel. Leuk.	Zusammen	
			Gesamtzahl	Prozentual
I.	25	7	32	29,1 ( $\pm 4,3$ )
II.	25	9	34	30,9 ( $\pm 4,4$ )
III.	13	4	17	15,5 ( $\pm 3,5$ )
IV.	18	9	27	24,5 ( $\pm 4,1$ )
Gesamt	81	29	110	100

## b. Differenzen zwischen der Häufigkeitszahl der Fälle.

Vierteljahr	Differenz $\pm$ mittlerer Fehler; $D \pm \epsilon(D)$
I.—III.	29,1—15,5 = 13,6 ( $\pm 5,6$ ) %
II.—III.	30,9—15,5 = 15,4 ( $\pm 5,6$ ) %
IV.—III.	24,5—15,5 = 9 ( $\pm 5,4$ ) %

senenleukose in den Wintermonaten stark ansteigt. Diese an einem ziemlich begrenzten Material gemachte Feststellung hat 1935 von ENGELBRETH-HOLM an einem grösseren Material insofern bestätigt werden können, als *Erwachsene* häufiger im Winter an Leukose erkranken als im Sommer; *Kinderleukosen* dagegen weisen nach derselben Untersuchung keine solche jahreszeitliche Variation auf, sondern verteilen sich gleichmässig über das Kalenderjahr. Diese Feststellung ist um so interessanter, als sie auch mit ENGELBRETH-HOLMS und ROTHE-MEYERS Erfahrungen mit Hühnerleukose übereinstimmt, wo die Morbidität ebenfalls bei adulten Tieren, nicht aber bei Kücken, eine

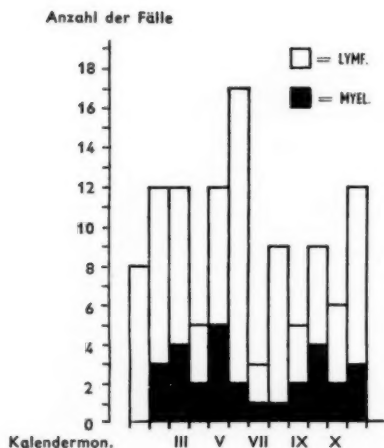


Abb. 4. Die Frequenz der Leukosen in den zwölf Monaten des Kalenderjahres.

solche jahreszeitliche Variation mit höchster Morbiditätsfrequenz im Winter aufweist.

Wie Tab. 8 a und b und Abb. 4 erkennen lassen, verteilen sich in meinem Material die Zeitpunkte des Krankheitsbeginns sowohl bei den lymphatischen als bei den myeloischen Leukosen ziemlich gleichmässig über das erste, zweite und vierte Kalendervierteljahr, während die Morbiditätsfrequenz im dritten Vierteljahr (Juli, August, September) eine sinkende Tendenz aufweist. Da die Frequenzkurven der lymphatischen und myeloischen Leukose kongruent verlaufen, habe ich die Frequenzzahlen (in Prozent) für beide Gruppen gemeinsam berechnet.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist die Frequenz im dritten Vierteljahr am niedrigsten; die Differenz zwischen der Häufigkeitszahl dieses Vierteljahres und der übrigen Vierteljahre ist jedoch nicht so gross, dass sie als statistisch gesichert gelten kann; sie bleibt nämlich immer unter dem dreifachen mittleren Fehler; die Differenz zwischen der Frequenz im zweiten und dritten Vierteljahr ist aber gleich ihrem 2,5-fachen mittleren Fehler, weshalb sie vielleicht als statistisch wahrscheinlich gelten könnte.



*Zur Klarstellung des Problems dieser jahreszeitlichen Schwankungen bedarf es der Untersuchung eines grösseren Materials. Die hohen mittleren Fehler, die sich hier ergeben, erlauben keine bestimmten diesbezüglichen Folgerungen.*

#### G. Zusammenfassung.

Der Verf. gibt eine orientierende Übersicht über die allgemeine Frequenz der Krankheit, die Verteilung der Fälle nach dem Lebensalter, nach den Geschlechtern sowie zwischen lymphatischen und myeloischen Leukosen; ferner wird die Dauer angegeben und schliesslich untersucht, ob die Krankheit in ihrer Frequenz jahreszeitlich bedingte Schwankungen („Saisonvariationen“) aufweist.

a) Die allgemeine Häufigkeit der Krankheit ist gering; nach dem Material des Verfassers aus der Lunder Kinderklinik 34 : 14 628 Krankenhausfälle (2,4 ‰).

b) Die Verteilung nach Altersklassen zeigt, dass bei lymphatischer Leukose die höchste Krankheitsfrequenz auf die ersten 5 Lebensjahre entfällt; die myeloischen Leukosen verteilen sich gleichmässiger auf die verschiedenen Altersgruppen.

c) Im Material des Verf.s sind Knaben und Mädchen in gleicher Anzahl vertreten, was von den meisten übrigen einschlägigen Angaben abweicht.

d) Was das Verhältnis zwischen lymphatischer und myeloischer Leukose betrifft, bestätigt das vorliegende Material die Angaben des Schrifttums, dass die lymphatische Form der Kinderleukose etwa 75 % aller kindlichen Leukosen ausmacht.

e) Hinsichtlich der Krankheitsdauer zeigen die lymphatischen und die myeloischen Formen eine recht grosse Verschiedenheit; die *lymphatische* verläuft meistens recht schnell; der Exitus tritt in 82,5 ( $\pm$  4,2) % der Fälle innerhalb von 4 Mon. nach Krankheitsbeginn ein; doch kommen vereinzelte chronizitierende Fälle vor (längste Krankheitsdauer 11 Mon.).

Bei der *myeloischen Leukose* ist die Krankheitsdauer sehr verschieden (11 Tage bis über 3 Jahre), und die Sterbefälle verteilen sich ziemlich gleichmässig über einen grösseren Zeit-

raum, doch ist auch hier eine gewisse Häufung der Sterbefälle in den ersten 4 Krankheitsmonaten festzustellen, und zwar betragen die Sterbefälle in dieser Periode 48,8 ( $\pm 9,2$ ) %.

f) Aus Anlass der bei Erwachsenen beobachteten jahreszeitlichen Schwankungen mit höherer Morbiditätsfrequenz im Winter und niedrigerer im Sommer (LAMBIN u. GERAUD, ENGELBRETH-HOLM) ist das vorliegende Material hierauf untersucht worden; das Material zeigt zwar eine ziemlich unregelmässige Verteilung der Fälle über das ganze Kalenderjahr sowohl bei der lymphatischen als bei der myeloischen Leukose mit einer gewissen Frequenzabnahme der Krankheitsfälle in den Monaten Juli—September; die Bedeutung dieses Befundes ist jedoch unsicher.

## VI.

### Das klinische Bild der Leukosen.

#### 1. Einleitung.

Will man eine Beschreibung des klinischen Bildes der Leukosen geben, wie man es bei einer Allgemeinuntersuchung der Patienten findet, so stösst man auf ungeahnte Schwierigkeiten. Zwar gibt es ein sog. klassisches Bild der Leukosen, das vor allem bei chronischen Fällen einerseits und akuten Fällen andererseits ein wenig wesensverschieden ist. Indessen sind „aparte“ Symptome häufig und oft dominierend und dadurch irreführend. Ausserdem tauchen die als für die Leukosen klassisch geltenden Symptome nicht selten bei verschiedenen anderen Krankheiten auf, besonders bei Infektionskrankheiten, so dass auch hierdurch leicht diagnostische Irrtümer begangen werden.

Um einen Überblick über die Hauptzüge des klinischen Bildes der Leukosen zu bieten, gebe ich folgende Beschreibung, die in der Hauptsache auf NÄGELIS Darstellung fusst.

1) *Chronische myeloische Leukose.* Im Anfangstadium treten bisweilen Schmerzen in der Milzgegend auf, wahrscheinlich sog. „Perisplenitisschmerzen“. Bisweilen, aber nicht immer, ist Müdig-

keit das hervorstechendste Symptom. Auch *Husten* kann vorkommen, und zwar verbunden mit subfebriler Temperatur und Schweißausbrüchen, was an Lungentuberkulose denken lässt. Mit fortschreitender Krankheit macht sich eine zunehmende *Müdigkeit* geltend; *Dyspnoe*, *Herzklopfen*, *Appetitlosigkeit*, *Schlafstörungen* und *Abmagerung* treten auf, ebenso *Fieber*. Eventuell bekommt der Patient auch *Nasenbluten*, *schmerzhaftes Zahnfleischschwellung*; *Diarrhoe*, *Hautjucken*, *Seh- und Gehörschwächungen* können vorkommen. Auch kann eine gewisse *Ekzembereitschaft* zu verzeichnen sein. *Skelettschmerzen* sind keineswegs selten, auch *Hautblutungen* (Petechien und Sugillationen) kommen vor. Zu den ungewöhnlicheren Erscheinungen gehören bei den chronischen myeloischen Leukosen *Hautinfiltrate*; *Noma* ist bei diesen kaum je gesehen worden, sondern gehört eher zum Bilde der lymphatischen Leukosen. *Lymphknotenschwellung* ist ein Symptom, das bei myeloischen Leukosen mehrere Jahre hindurch fehlen kann, und *Tonsillarschwellung* sowie *diphtherischer Rachenbelag* sind hier praktisch unbekannt. Dagegen kann *Aszites* mit Erweiterung der Kollateralgefäße der Bauchwand auftreten; in der Aszitesflüssigkeit kann man Myelocyten, eosinophile und basophile Leukocyten finden. Die Atmungsorgane können teils eine *chronische diffuse Bronchitis* aufweisen, teils auch *pleurale hämorrhagische Ergüsse*. Nicht ganz selten sieht man als Komplikation eine Lungenentzündung.

Seitens des *Herzens* bestehen Symptome, die auf Anämie zurückgeführt werden; erst in fortgeschrittenen Stadien findet man systolische Geräusche, Dilatation usw.

Die *Milz* ist oft enorm vergrößert (sie kann drei Viertel des Abdomens ausfüllen). Bisweilen treten Infarzierungen mit äußerst heftigen Bauchschmerzen auf. Bei Röntgenbehandlung geht die Milzvergrößerung zurück.

Die *Nieren* können von chronischer Nephrose befallen werden.

*Gicht* ist ein bisweilen erhobener Befund, nach BRUGSCH beruht sie auf dem hohen Gehalt an Puribasen im Blut.

*Genitalia*: bei Frauen findet man bisweilen *Amenorrhoe*; bei Männern kommt es manchmal zu *Priapismus* infolge von thrombotischen Prozessen der Corpora cavernosa.

Das *Zentralnervensystem* kann auf verschiedene Weise beteiligt sein, gewöhnlich durch Blutungen, zuweilen aber auch durch epidurale Infiltration myeloischer Zellelemente.

*Fieber* kann vorkommen, fehlt aber auch oft; bisweilen ist die Temperatur remittent mit Fieberspitzen bis zu 40°.

Auch *Skelettveränderungen* recht verschiedenen Charakters werden festgestellt. Diese sind besonders in den letzten Jahren

studiert worden; hier kann namentlich das Röntgenbild charakteristisch sein.

2) *Akute myeloische Leukose*. Der Verlauf der Krankheit ist hier mehr oder weniger stürmisch und das Krankheitsbild ist vor allem durch haemorrhagische Diathese, parosteale Prozesse und schwere Anämie beherrscht. „Der Unterschied ist gegenüber akuten Lymphadenosen kein klinischer, sondern nur ein hämatologischer und histologischer.“ (NAEGELI.)

3) *Chronische lymphatische Leukose*. Bei dieser liegen meistens multiple, schmerzlose Lymphknotenanschwellungen vor. Die Tonsillen sind recht oft geschwollen und haben nicht ganz selten eine Tonsillektomie veranlasst, die schwere Blutungen zur Folge hatte. Eine nicht allzu exquisite Milzschwellung pflegt vorzukommen.

*Skelettschmerzen* können ebenfalls auftreten. Ein recht häufig erhobener Befund sind *heterotope Hautinfiltrate*. Die Hautveränderungen haben bisweilen einen aspezifischen, bisweilen einen spezifischen Charakter und bestehen meistens aus Prurigo, psoriasisähnlichen Effloreszenzen und urtikariellen Veränderungen; ausserdem sieht man recht oft Erythrodermien oder vereinzelte oder multiple Hautinfiltrate (oft blaurote) von wechselnder Grösse. Seltener sind grosse, entstellende Geschwülste, die dann gewöhnlich am Gesicht auftreten. Weniger häufig sind Bildungen vom Schlage der Mucosis fungoides. *Rachen- und Gingivalinfiltrate* sind bei chronischer Lymphadenose selten. Bisweilen werden Speichel- und Tränendrüsen, Mammae und andere Drüsenorgane angegriffen. — Auch können Komplikationen seitens der *Sinnesorgane* vorkommen, gewöhnlich in Form einer *Retinitis leucaemica*. Skelettveränderungen verschiedener Art werden ebenfalls verzeichnet.

Am *Herzen* hört man bei Anämie Geräusche. Die *Leber* ist meist leicht oder mässig vergrössert. *Chronische Nephritiden* sind nicht selten.

Dies sind die am häufigsten vorkommenden Symptome. Darüber hinaus ist die Krankheit, was das klinische Bild betrifft, unerhört wechselvoll und liesse sich in zahlreiche klinische Variationsformen aufteilen, je nachdem, welche Symptomengruppe die vorherrschende ist.

4) *Akute lymphatische Leukose* gleicht klinisch vollständig einer akuten myeloischen Leukose und unterscheidet sich von dieser in der Regel kaum anders als durch das Blutbild. Hohes Fieber, starke haemorrhagische Diathese, gangränöse Prozesse in Mund- und Rachenhöhle sind die am häufigsten beobachteten Symptome. Meist sieht man auch Lymphknoten-, Milz- und Lebervergrösserung mässigen Grades.

## 2. Am eigenen Material erhobene Befunde.

Um eine Auffassung vom klinischen Bilde bei Leukosen zu gewinnen, habe ich die Krankengeschichten meines Materials auf die dort verzeichneten Symptome durchforscht. Ein solches Verfahren hat natürlich gewisse Nachteile. Die Krankengeschichten sind nicht immer sehr ausführlich. Die Anamnesen sind oft sehr summarisch, geben aber wenigstens an, was die kranken Kinder zum Arzt geführt hat; darin liegt ein gewisser Vorzug solcher Anamnesen, da die ausführlichen Vorgeschichten oft mehr oder weniger von dem Krankenhausarzt provoziert sein können, der von vornherein über die Diagnose im klaren war, z. B. durch den Bescheid des einweisenden Arztes. Das Interessanteste ist, in *erster Linie* zu erfahren, welche Symptome dem Laien auffallen und ihn veranlassen, zum Arzt zu gehen. Eine Zusammenstellung dieser Symptome gebe ich in einigen Tabellen und Diagrammen. In *zweiter Linie* hielt ich es für wichtig, die Symptome zu erfassen, die der Arzt bei einer ersten Untersuchung feststellen kann, sowie *schliesslich* die Symptome, die der Arzt während der Behandlung beobachtet. In den Tabellen und auf den Diagrammen finden wir so auch hier eine Anzahl Symptome. Es sei hervorgehoben, dass die angegebenen Zahlen meistens keinen Anspruch darauf erheben, die Frequenz der einzelnen Symptome allgemeingültig anzugeben, sondern nur, *wie oft diese in meinem Material erwähnt worden sind*. Doch dürften wohl solche Erscheinungen, die direkt ins Auge fallen oder nach denen der betreffende Arzt sofort gewohnheitsmässig forscht, als allgemeingültig gelten können; solche Symptome sind z. B. *allgemeines Krankheitsgefühl, Blässe, Lymphknotenschwellung, Haut- oder Schleimhautblutungen oder sonstige äussere Blutungen, Leber- und Milzvergrösserung, Ulzerationen und Nekrosen, Hautausschläge usw.* Dagegen kann man sich unter keinen Umständen auf Grund meines Materials über die Frequenz solcher Symptome auslassen, für deren Entdeckung Spezialuntersuchungen erforderlich sind, oder solcher Symptome, die nicht sofort ins Auge springen; derartige Symptome sind *Mediastinaldrüsenvergrösserung, Skelettveränderungen, Lungen- oder Brustfellsackaffektionen, Netzhautveränderungen, gewisse neurologische Symptome usw.*

Bei einem so verhältnismässig kleinen Material wie dem vorliegenden mag es vielleicht unrichtig erscheinen, das Vorkommen der Symptome durch Prozentzahlen anzugeben. Die Prozentzahlen sind mit grossen mittleren Fehlern behaftet, besonders was die myeloischen Leukosen angeht. Um jedoch irgendwie einen Vergleich zwischen dem Symptomenbild bei lymphatischer

und bei myeloischer Leukose ziehen zu können, habe ich dies für notwendig gehalten. Das Ergebnis dieses Verfahrens erscheint mir auch ziemlich befriedigend, da es eine recht gute Übereinstimmung zwischen den beiden Leukoseformen, der lymphatischen und der myeloischen Leukose, zeigt, bei denen es sich in der Mehrzahl der Fälle meines Materials um *akute Formen* handelt; und diese sind, wie bekannt, in klinischer Hinsicht meist völlig gleich (NAEGELI u. a.).

Meine Tabellen und Diagramme wollen zeigen, wie man im allgemeinen bei Untersuchungen von Leukosen verfährt; diejenigen Symptome, die als die für Leukose *klassischen* rubriziert werden können — allgemeines Krankheitsgefühl, Blässe, Lymphknoten-, Leber-, Milzvergrößerung, haemorrhagische Diathese usw. —, sind vielleicht hier von geringerem Interesse, da sie so wohlbekannt sind; wichtiger ist, festzustellen, wie oft diese Symptome fehlen können. Dagegen bin ich der Meinung, dass gewisse in meinem Material weniger oft festgestellte Erscheinungen besonders hervorgehoben werden müssen, da viele von ihnen zweifellos als bedeutend häufiger betrachtet werden können, als man gemeinhin annimmt, so dass diese öfter studiert zu werden verdienten. Die fraglichen Symptome können recht charakteristisch und dadurch von grossem differentialdiagnostischen Wert sein. Solche Symptome sind z. B. Mediastinaldrüsenvergrößerungen und Skelettveränderungen.

#### A. Der Allgemeinzustand.

Der Krankheitsbeginn kann sich bei der akuten Leukose verschieden ausnehmen. „The onset may be insidious or abrupt. Those cases in which the onset is abrupt are likely to have a rapid and stormy course.“ (FORBNER). WARREN (1929) hebt hervor, dass Entzündungserscheinungen an den oberen Luftwegen, ulzerative Vorgänge in der Mundhöhle und im Rachen häufig die Krankheit einleiten; indessen betont er auch, dass diese Symptome, wenn sie im Anfangsstadium einer akuten Leukose auftreten, *den Allgemeinzustand stärker beeinträchtigen, als man es sonst bei einer banalen Infektion der oberen Luftwege zu sehen gewöhnt ist*. Wie ernst diese Symptome hier sind, wird erst mit der Erkennung der Leukose klar.

In meinem Material zeigt es sich auch, dass die *Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes*, die sich in Müdigkeit,

Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Abmagerung äussert, dasjenige Symptom ist, das in Anamnese und Status der Krankenblätter meist erwähnt wird. Auf Grund eines Materials von der Beschaffenheit des meinigen lässt sich die Frequenz dieses Symptoms nur ziemlich generell kennzeichnen. Vielleicht ist dieses Allgemeinsymptom nicht ganz regelmässig registriert worden: bei manchen Fällen schien das Symptom vermutlich nicht der Erwähnung wert; in anderen Fällen wieder stand es vielleicht ganz im Schatten anderer, weit markanterer Symptome, welche das Interesse der Umgebung und des Arztes in erster Linie auf sich lenkten. In einigen Fällen ist sogar ausdrücklich vermerkt, dass der Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt war; meistens handelte es sich bei den betreffenden Fällen um die myeloischen Leukosen, die, wie gezeigt wurde, häufiger chronisch verlaufen als die lymphatischen.

Bei *lymphatischer Leukose* ist der Allgemeinzustand als unbeeinträchtigt angegeben bzw. gar nicht erwähnt in etwa  $\frac{1}{5}$  der Fälle (Fall 5, 13, 25, 33, 34, 46, 53, 55, 61, 85, 88, 90, 97, 101, 105, 119, 124, 129, 140);

bei *myeloischer Leukose* in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle (Fall 10, 35, 59, 109, 115, 117, 123, 127, 136).

Im weiteren Verlauf der Leukosen trat die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes stets auf.

Man kann also davon ausgehen, dass eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bei Leukose, besonders bei lymphatischer, zur Regel gehört, dass man aber auch Fälle sehen kann, bei denen der Allgemeinzustand erst nach einiger Zeit, oder wenn eine etwaige Remissionsperiode von einer Exazerbation abgelöst wird, in Mitleidenschaft gezogen ist.

## B. Blässe und Anämie.

Eines der frühesten Symptome bei Leukose ist eine *starke Blässe*. Zweifellos ist sie eines der Symptome, die den Kranken in erster Linie veranlassen, den Arzt aufzusuchen. („Occasionally pallor, the result of anemia, may be the first manifestation which brings the patient to physician.“ (FORKNER)).

Tabelle 9.

Primärangaben über die Hauptsymptome bei den Leukosen  
des hier vorgelegten Materials.

I = in der Anamnese angegebener Befund;

II = im Aufnahmestatus „ „ ;

III = in den Krankenblattvermerken angegebener Befund.

pos. Befund: + neg. Befund: —

Fall Nr.	Leukose- typ	Blässe			Blutung			Adenitiden			Leber- tumor			Milztumor		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	Lymphat.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+
2	"	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
3	"	—	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
5	"	—	+	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+
7	"	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
8	"	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	+	+
9	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—	+
13	"	—	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—	—	+
14	"	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
16	"	+	+	+	—	—	—	—	+	+	—	+	+	—	+	+
18	"	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
19	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+
20	"	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
22	"	—	—	+	—	—	+	+	+	+	—	—	+	—	+	+
23	"	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	"	—	—	+	—	+	+	+	+	+	—	—	+	—	+	+
26	"	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—
27	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+
28	"	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	—	+	+
29	"	—	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
32	"	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
33	"	+	+	+	—	—	+	—	+	+	—	+	+	—	+	+
34	"	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	+	—	—	+
36	"	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	—	+	—	—	+
37	"	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+	+	—	+	+
43	"	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	+	—	+	+



(Tabelle 9, Forts.)

Fall Nr.	Leukose- typ	Blässe			Blutung			Adenitiden			Leber- tumor			Milztumor		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
44	Lymphat.	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
46	"	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
50	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
51	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
52	"	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
53	"	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
54	"	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
55	"	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+
57	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
60	"	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+
61	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
62	"	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+
63	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
64	"	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
65	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
70	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
72	"	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+
73	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
75	"	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
76	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
77	"	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-
78	"	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+
80	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
81	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
82	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
83	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
85	"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
87	"	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
88	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
90	"	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
91	"	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
92	"	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
97	"	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+

(Tabelle 9, Forts.)

Fall Nr.	Leukose- typ	Blässe			Blutung			Adenitiden			Leber- tumor			Milztumor		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
98	Lymphat.	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
99	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
101	"	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+
102	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
103	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+
104	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+
105	"	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
106	"	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
107	"	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+
111	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
112	"	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+
113	"	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
114	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
116	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
119	"	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
120	"	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
124	"	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
125	"	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
126	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
129	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
130	"	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+
137	"	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
140	"	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
10	Myel.	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
11	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
12	"	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
15	"	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
17	"	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
21	"	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
30	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
38	"	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+
42	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+
45	"	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

(Tabelle 9, Forts.)

Fall Nr.	Leukose- typ	Blässe			Blutung			Adenitiden			Leber- tumor			Milztumor		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
47	Myel.	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
49	"	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
58	"	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
59	"	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
66	"	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
68	"	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
69	"	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+
74	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+
84	"	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
100	"	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+
109	"	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+
110	"	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
115	"	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
117	"	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
118	"	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+
121	"	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
123	"	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
127	"	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
136	"	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+

Nach LINDBOM ist die Blässe mit „einem leicht ikterischen oder subikterischen Teint, ähnlich wie man ihn bisweilen bei perniziöser Anämie sieht“, verbunden. Ebenso wie JACOBÆUS hat LINDBOM diese Gelbfärbung bisweilen deutlich in der Volamannus hervortreten sehen.

Ein ausgesprochener Ikterus ist dagegen weniger häufig. RODLER-ZIPKINS sah einen solchen bei einem Falle, bei dem der Ductus choledochus durch einen Lymphknoten komprimiert worden war, und BINGEL und BETKE in einem Falle mit zirrhatischen Veränderungen und leukotischen Infiltraten in der Leber (zit. nach LINDBOM).

SCHULTEN (1942) nennt die Blässe unter den Frühsymptomen

der akuten Leukose und ihrer Relation zum Blutstatus; in bezug auf die Blutprobe äussert er: „Erfolgt eine solche, so findet man meist bereits eine leichte Anämie, Thrombopenie und Leukozytenveränderungen.“

Wie sich aus meinen Untersuchungen ergibt (Tab. 9 und 10, Abb. 5), ist gerade die Blässe (und nach vielen Krankengeschichten eine leicht gelbliche Hautfarbe) eines der Symptome, die den Krankheitsbeginn angezeigt haben. So verzeichnet die *Anamnese* Blässe in 62,2 ( $\pm 5,4$ ) % der Fälle mit lymphatischer und in 44,8 ( $\pm 9,2$ ) % der Fälle mit myeloischer

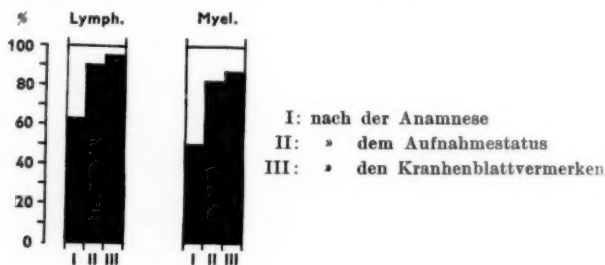


Abb. 5. Frequenz der Blässe.

Leukose. Diese Zahlen zeigen also keinen sicheren Frequenzunterschied dieses Symptoms bei lymphatischer und myeloischer Leukose (der Unterschied beträgt  $17,4 \pm 10,5$  %). Im Krankenhaus verzeichnet der *Aufnahmestatus* Blässe in den allermeisten Fällen: bei lymphatischer Leukose in 89,0 ( $\pm 3,5$ ) % und bei myeloischer in 82,8 ( $\pm 7,0$ ) %; im *weiteren Verlauf* der Krankheit trat das Symptom noch allgemeiner auf, und zwar bei lymphatischer Leukose in 96,3 ( $\pm 2,1$ ) % und bei myeloischer in 86,2 ( $\pm 6,4$ ) % der Fälle.

Wie schon gesagt, zeigt die Hautfarbe neben der Blässe einen leichten Stich ins Gelbe. Indessen unterscheidet sich dieser Teint von dem Ikterus, den man bei Leberaffektionen oder bei Prozessen, die den Gallenfluss verlegen, sieht. Die Ausnahmen, die eben erwähnt wurden, stellen Zufälle dar, von denen man selten hört.

Tabelle 10.

Die Frequenz von *Blässe, Blutung, Lgl., Leber- und Milzvergrößerung.*

I = nach den Anamnesen der Krankengeschichten.  
 II = „ dem Aufnahmezustand der „  
 III = „ den Tagesvermerken „ „

Symptom	Typus der Leukose	
	Lymphatische (82 Fälle)	Myeloische (29 Fälle)
	Anzahl d. Fälle in Proz. $\pm$ mittl. Fehler $P \pm \epsilon(P)$	
Blässe . . . .	I 51; 62,2 ( $\pm 5,4$ ) %	13; 44,8 ( $\pm 9,2$ ) %
	II 73; 89,0 ( $\pm 3,5$ ) %	24; 82,8 ( $\pm 7,0$ ) %
	III 79; 96,3 ( $\pm 2,1$ ) %	25; 86,2 ( $\pm 6,4$ ) %
Blutung . . . .	I 29; 35,4 ( $\pm 5,8$ ) %	8; 27,6 ( $\pm 8,3$ ) %
	II 55; 67,1 ( $\pm 5,2$ ) %	11; 37,9 ( $\pm 9,0$ ) %
	III 65; 79,3 ( $\pm 4,5$ ) %	17; 58,6 ( $\pm 9,1$ ) %
Multiple Lymphknotenvergrößerungen	I 20; 24,4 ( $\pm 4,7$ ) %	3; 10,3 ( $\pm 5,6$ ) %
	II 72; 87,8 ( $\pm 3,6$ ) %	22; 75,9 ( $\pm 7,9$ ) %
	III 76; 92,7 ( $\pm 2,9$ ) %	24; 82,8 ( $\pm 7,0$ ) %
Lebervergrößerung	I —	—
	II 54; 65,9 ( $\pm 5,2$ ) %	18; 62,1 ( $\pm 9,0$ ) %
	III 62; 75,6 ( $\pm 4,7$ ) %	25; 86,2 ( $\pm 6,4$ ) %
Milzvergrößerung	I —	—
	II 55; 67,1 ( $\pm 5,2$ ) %	21; 72,4 ( $\pm 8,3$ ) %
	III 66; 80,5 ( $\pm 4,4$ ) %	24; 82,8 ( $\pm 7,0$ ) %

V. KRESS (1934) hat bei Fällen von myeloischer Leukose die Feststellung gemacht, „dass hämolytische Vorgänge einen wichtigen Faktor in der Ausbildung der Anämie darstellen“. Ähnliche Beobachtungen machte JAFFÉ (1935). Diese zeigen, dass bei myeloischer Leukose eine exzessive Destruktion roter Blutkörperchen vor sich geht, die u. a. in einer Hämosiderose in den blutbildenden Organen zum Ausdruck kommt. JAFFÉ lehnt die Auffassung ab, dass die Anämie eine Bedingung der Substitution des erythropoetischen Gewebes durch myelopoetisches Gewebe sei, denn wie er hervorhebt, widersteht das erythropoetische Gewebe lange der lymphatischen Gewebsproliferation bei lymphatischer Leukose, bei der sich die Anämie mindestens ebenso stark geltend macht wie bei der myeloischen Leukose, so dass also die Analogie dieser letzteren mit der lymphatischen Leukose aufrechtzuerhalten sein dürfte. Bei myeloischer Leukose „the erythropoiesis is often so active, that it may even surpass the proliferation of the immature white cells“.

Gegen JAFFÉs Auffassung von der Hämosiderose in den blutbildenden Organen sprechen Untersuchungen von WHIPPLE und ROBSCHKEIT-ROBBINS (1933) über den Eisengehalt der Leber bei Leukose; nach diesen Untersuchungen ist der Eisengehalt nämlich zwar absolut, doch nicht relativ erhöht. Die genannten Autoren folgern daraus: „The anemia in leukemia would depend upon marrow insufficiency due to encroachment of the white cells on the red cell chain. There is little or no evidence for blood destruction as the iron analyses are close normal“. Diese Ansicht stimmt also mit der seit alters her herrschenden Auffassung überein, die seinerzeit von PAPPENHEIM u. a. für die lymphatische Leukose vorgebracht wurde; PAPPENHEIM (zit. nach LINDBOM) betont jedoch, dass diese Auffassung von der Verdrängung des erythropoetischen Gewebes durch lymphatisches nicht auf die Verhältnisse bei myeloischer Leukose angewandt werden könne, weil die verstärkte Leukopoese dort von einer lebhaften Erythropoese begleitet sei. Er rechnet deshalb auch mit toxischen Vorgängen, die zu einem verstärkten Blutzerfall beitragen. Dies deckt sich

durchaus mit den Befunden, die v. KRESS und andere erhoben haben.

Selbstverständlich muss man, wie FORKNER hervorhebt, berücksichtigen, dass eine *ausgesprochene haemorrhagische Diathese* mit mehr oder weniger ominösen Blutungen zur Anämie beiträgt; derselbe Autor nennt drei wichtige Ursachen der Blässe und Anämie:

- 1) Störung der Blutbildung,
- 2) erhöhter Blutzerfall und
- 3) Blutverlust durch Blutung.

Bei Fällen, in denen die blasse Hautfarbe einen Stich ins Gelbe zeigt, liegt es am nächsten, sich das Korrelat als einen Blutzerfall zu denken. Die Hautfarbe ist etwa die gleiche wie bei perniziöser Anämie, doch nicht so deutlich wie bei hämolytischem Ikterus. Ein allgemein bekannter Befund ist die erhöhte Aussonderung von Farbstoff im Harn (Urobilinogen) und in den Faeces. Es ist wohl möglich, dass diese Ausscheidung nicht gerade ein Ausdruck erhöhten Blutzerfalls ist. Man dürfte hier denselben Gedankengang gelten lassen, den SCHULTEN (1939) in bezug auf die perniziöse Anämie zum Ausdruck bringt: „Niemand kann den vermehrten Farbstoffen in Blut, Urin und Stuhl ansehen, ob sie Hämoglobinabbauprodukte sind oder ob es sich um Hämoglobinbausteine handelt, für die der Organismus infolge der Zellreifungsstörung keine Verwendung hat.“ Trotz der oft sehr mächtigen leukotischen Infiltrate in der Leber sieht man dagegen laut alter Erfahrung sehr selten etwas, das auf eine gestörte Leberfunktion deutete.

Nach LINDBOM, FIESSINGER und MARIE findet man keine oder nur eine leichte Schwächung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische Kochsalzlösungen; in LINDBOMS Fällen begann die Hämolyse bei 0,45, 0,45 und 0,35 %; die letztgenannten Autoren sahen den Beginn der Hämolyse bei 0,5 %.

Von den nachstehend aufgeführten Fällen meines Materials, bei denen Blutkörperchenresistenzproben gemacht worden sind, zeigt keiner eine sichere Senkung der *Erythrocytenresistenz*,

wenn man von den von SCHULTEN (1939) angegebenen Normalwerten ausgeht: „Die Normalwerte der minimalen Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösungen liegen zwischen 0,50 und 0,42, im Mittel bei 0,46, die maximale zwischen 0,32 und 0,24, im Mittel bei 0,28 %.“

		Minimale	Maximale
		Resistenz %	
<i>Lymphatische Leukose:</i>	Fall 8 . . . . .	0,48	0,80
	» 53 . . . . .	0,45	0,80
	» 99 . . . . .	0,40	0,80
	» 100 . . . . .	0,40	0,24
	» 105 . . . . .	0,45	0,80
	» 119 . . . . .	„normal“	
	» 137 . . . . .	0,56	0,42
	» 140 . . . . .	0,50	0,45
<i>Myeloische Leukose:</i>	» 109 . . . . .	0,40	0,25
	» 110 . . . . .	0,35	0,30
	» 136 . . . . .	0,40	0,30

Im Mittel liegt die minimale Resistenz der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung bei 0,42 % und die maximale bei 0,32 %. Man kann also nicht sagen, dass die Blutkörperchenresistenz gesenkt sei, besonders wenn man beachtet, dass die Blutkörperchenresistenzprobe insofern ziemlich empfindlich ist, als sie eine gewisse Tendenz hat, leichtere Abweichungen nach oben zu ergeben.

Um ein Bild davon zu gewinnen, welche Erscheinungen für das Zustandekommen der *gelblichen Hautfarbe* bei Leukose eine Rolle spielen, habe ich die Fälle durchmustert, in denen eine oder einige der folgenden Urin- und Blutproben ausgeführt worden sind: *Urinproben:* Hammarstensche Gallfarbstoffprobe, Urobilin- und Urobilinogenprobe; *Blutproben:* Hijmans v. d. Bergh und Meulengracht.

Folgende Fälle kamen hier in Frage: Nr. 26, 32, 34, 43, 54, 59, 81, 99, 100, 101, 105, 109, 118, 121, 136, 137, 140.



*Hammarstensche Probe*, in 4 Fällen ausgeführt: 4 neg., 0 pos.

*Urobilinprobe*, » 5 » » : 4 » , 1 »

*Urobilinogenprobe*, » 7 » » : 4 » , 3 »

*Hijmans v. d. Bergh*, » 8 » » :  $8 < 0,8/200\ 000$ ; 0 darüber

*Meulengracht*, » 7 » » :  $6 < 1:10$ ;  $1 > 1:10$ .

Die hier angeführten Proben deuten keine ernstere Störung der Leberfunktion an; die bisweilen positive Urobilinogenprobe ist wohl am ehesten dahin auszulegen, dass sich bei den Leukosen ein hämolytischer Vorgang geltend macht. Nach der Blutkörperchenresistenz zu urteilen, beruht diese Hämolyse indessen nicht auf einer geschwächten Resistenz der roten Blutkörperchen. Man möchte sie deshalb am ehesten als das Ergebnis eines toxischen Vorgangs ansehen, der einen Blutzerfall bewirkt, der dann seinerseits den gelblichen Einschlag in der Blässe der Leukämiker erklären dürfte (ebenso wie vielleicht auch zum Teil die Anämie und die Blässe).

*Die Anämie.* Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht (S. 74), liegt es auf der Hand, dass die Blässe bei den Leukosen auf Anämie beruht. Nun fragt es sich: *kann man bei den Leukämikern, die zu einer ersten ärztlichen Untersuchung kommen, stets mit Anämie rechnen?* Die Frage ist diagnostisch von grosser Bedeutung, denn zeigt es sich, dass die Anämie bei den kindlichen Leukosen ein inkonstantes Symptom ist, so kann die Feststellung z. B. eines normalen Hb-Wertes nicht eine mutmassliche Leukose ausschliessen.

Ich will versuchen, an Hand meines Materials eine Antwort auf diese Frage zu geben. Es ist hierbei jedoch so, dass man bei meinen Fällen mit einer längeren oder kürzeren Latenzperiode vor den hämatologischen Proben, die ja erst bei Ankunft der Patienten im Krankenhaus ausgeführt wurden, rechnen muss. Hierauf ist es zum Teil zurückzuführen, dass die Blutproben so unterschiedliche Befunde ergaben.

Wie aus *Tabelle 11 und 12* und *Abb. 6* hervorgeht, zeigten sowohl die lymphatischen als die myeloischen Leukosen meist schon bei der Ankunft im Krankenhaus eine deutliche Anämie.

Tabelle 11.

Der erste bzw. letzte Hämoglobin- und Erythrocytenwert.

I = erste Probe.

II = letzte Probe.

Fall Nr.	Hb.		Erythrocyten (Millionen)		Fall Nr.	Hb.		Erythrocyten (Millionen)		Fall Nr.	Hb.		Erythrocyten (Millionen)	
	I	II	I	II		I	II	I	II		I	II	I	II
2	36	21	2,02	2	45*	38	18	2,36	0,78	99	36	10	1,88	1,30
5	46	46	3,548	3,28	46	58	21	3,64	1,42	100*	52	30	2,8	1,6
7	25	16	1,376	1,668	49*	37	23	2,48	0,96	101	71	60	3,51	2,9
9	12	29	0,76	1,77	51	25	15	1,38	0,72	102	45	17	2,56	1
10*	40	20	1,8	1,42	53	48	17	2,47	0,7	103	32	36	1,73	1,68
11*	50	70	2,65	3,40	54	21	17	0,82	0,74	104	40	15	1,61	0,6
12*	20	69	0,87	3,66	55	40	20	1,9	1	105	72	29	4,15	1,33
13	82	54	4,66	3,6	58*	30	35	1,84	1,94	106	33	10	2,05	1,11
15*	23	10	1,69	0,69	59*	46	35	3,48	1,86	107	41	20	1,86	0,88
16	53	15	3,59	1,40	61	38	30	1,48	1,41	109*	35	42	1,45	2,61
17*	74	20	4	1,6	62	90	25	—	1,92	110*	31	31	1,8	1,71
18	59	26	—	1,58	64	110	28	4,65	1,22	112	28	21	1,36	0,8
19	53	19	2,19	0,9	68*	45	50	3,04	2,08	114	28	22	1,82	2,21
20	45	20	1,92	1,16	69*	50	15	2,88	0,79	115*	33	30	2,54	1,6
21*	50	60	2,46	2,92	70	30	22	1,56	1,06	117*	57	19	2,84	1,2
22	39	22	1,4	1,22	72	50	35	2,5	1,65	118*	66	49	4,28	2,57
23	19	14	1,44	1,12	75	65	45	3,8	2,2	119	75	44	3,12	2,81
25	97	22	5,1	1,8	77	23	10	1,5	0,65	120	45	14	2,81	0,79
26	30	26	1,8	1,04	78	24	18	1,44	1,82	121*	52	38	3,71	2,49
27	35	30	1,48	1,01	81	36	33	2,24	1,64	123*	61	60	2,65	2,65
28	30	12	1,94	1,02	82	30	—	2	2,2	125	45	30	2,09	1,15
29	48	38	3,26	1,96	83	18	15	1,2	—	126	28	42	1,51	2,06
30*	49	14	2,81	0,65	84*	40	—	1,2	0,8	127*	77	28	4,18	1,86
33	50	30	2,5	1,67	88	49	25	2,79	1,67	129	58	42	3,2	2,8
34	30	12	1,54	0,84	89	72	23	3,41	1,1	130	23	21	1,7	1,12
36	27	20	1,35	1,68	91	67	48	3,06	2,29	136*	48	17	2,6	1,15
37	40	20	2,4	1,54	92	42	25	2,84	1,18	137	27	14	2,99	0,92
38*	53	50	2,48	1,61	97	54	17	3,64	1,22	140	44	45	2,27	1,81
42*	42	25	2,44	1,46	98	45	45	2,2	2,3					

\* Myel. Leuk.

Tabelle 12.

Der Hämoglobin- und Erythrocytengehalt bei der Ankunft der Patienten im Krankenhaus.

Hb:	Gesamtzahl der Fälle; Anzahl der Fälle in Prozent $\pm$ mittl. Fehler ( $p \pm \epsilon(P)$ )				
	0—20	20—40	40—60	60—80	80—100
lymphat. Leuk. (30 Fälle):	3 Fälle $5,0 (\pm 2,8) \%$	24 Fälle $40,0 (\pm 6,3) \%$	23 Fälle $38,3 (\pm 6,3) \%$	6 Fälle $10,0 (\pm 3,9) \%$	4 Fälle $6,7 (\pm 3,9) \%$
				$16,7 (\pm 4,8) \%$	
myel. Leuk. (26 Fälle):	—	8 Fälle $30,8 (\pm 9,0) \%$	14 Fälle $53,8 (\pm 9,8) \%$	4 Fälle $15,4 (\pm 7,1) \%$	—
				$15,4 (\pm 7,1) \%$	
Erythrocyten (Millionen):	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5
lymphat. Leuk. (38 Fälle):	2 Fälle $3,4 (\pm 2,4) \%$	24 Fälle $41,4 (\pm 6,5) \%$	17 Fälle $29,3 (\pm 6,0) \%$	11 Fälle $19,0 (\pm 5,1) \%$	4 Fälle $6,9 (\pm 3,3) \%$
				$25,9 (\pm 5,7) \%$	
myel. Leuk. (26 Fälle):	1 Fall $3,8 (\pm 3,7) \%$	6 Fälle $23,1 (\pm 8,3) \%$	13 Fälle $50,0 (\pm 9,8) \%$	3 Fälle $11,5 (\pm 6,3) \%$	3 Fälle $11,5 (\pm 6,3) \%$
				$23,0 (\pm 8,3) \%$	

Die *Hb*-Werte (bestimmt nach SAHLI, AUTENRIETH, TOMA-ZEISS korrigiert) liegen über 60 in  $16,7 (\pm 4,8) \%$  der lymphatischen und in  $15,4 (\pm 7,1) \%$  der myeloischen Leukosen.

Die *Erythrocytenwerte* liegen über 3 Millionen pro cmm in  $25,9 (\pm 5,7) \%$  der lymphatischen und in  $23,0 (\pm 8,3) \%$  der myeloischen Leukosen.

Im übrigen geht aus der Tabelle und den Figuren hervor, dass die Patienten schon bei der ersten Blutuntersuchung im Krankenhaus in sehr grossem Ausmass eine mehr oder weniger vorgeschrittene Anämie haben.

Um festzustellen, wie sich der anämische Zustand in denjenigen Fällen entwickelt hat, die bei der Krankenhausaufnahme noch keine Anämie hatten, habe ich die *Hb*- und Erythro-

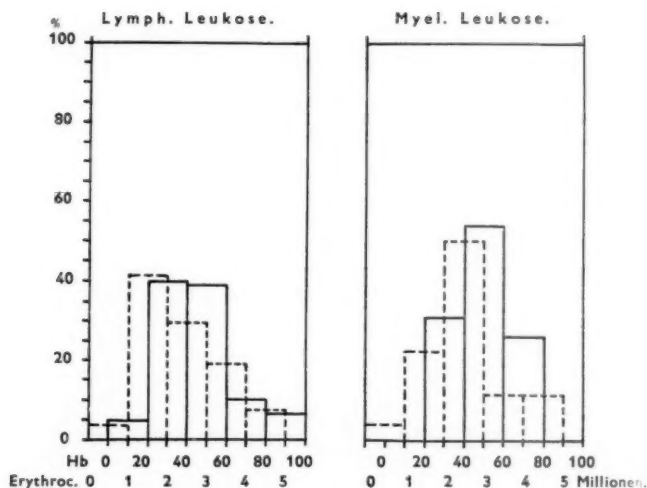


Abb. 6. Hb und Erythrocyten bei Leukosen.

cytenwerte dieser Fälle in Diagrammen graphisch dargestellt (siehe Abb. 7). Wie aus diesen hervorgeht, kommt es früher oder später zur Entwicklung einer Anämie. Bei den Fällen mit dieser verzögerten Anämie handelt es sich um solche mit längerer Krankheitsdauer. Bisweilen, so in *Fall 127*, etabliert sich die Anämie, wenn sie schliesslich auftritt, im Zusammenhang mit einer ominöseren Blutung. Aus Tab. 11, die ein Verzeichnis des in jedem einzelnen Falle registrierten ersten bzw. letzten Hb- und Erythrocytenwertes gibt, geht hervor, dass eine stetig zunehmende Anämie, die während des Krankheitsverlaufs zur Entwicklung kommt, die Regel ist. In einigen Ausnahmefällen ist ein unverändertes oder gar verbessertes Blutbild beobachtet worden; gewöhnlich war es dann entweder so, dass der betreffende Patient während einer Remissionsperiode aus dem Krankenhaus entlassen wurde, oder auch so, dass kurz vor der letzten Blutprobe eine grössere Bluttransfusion gemacht worden war.

Hb Erythrocyt. (Millionen).

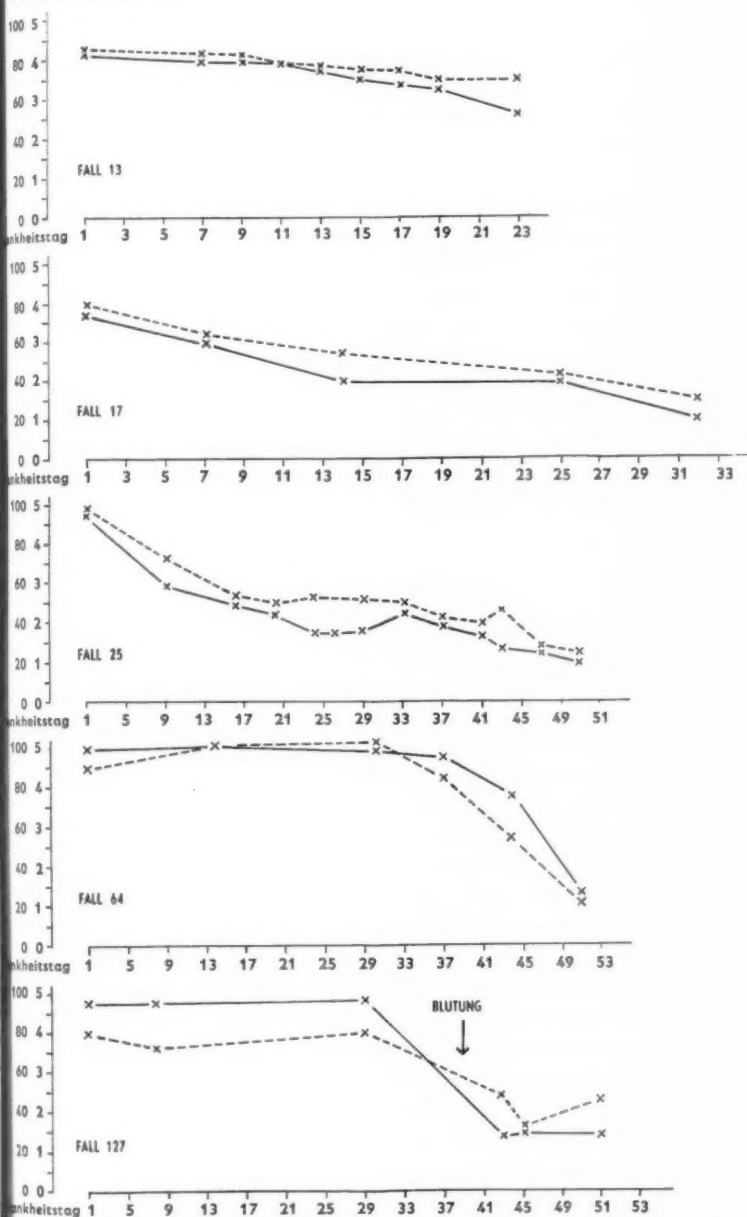


Abb. 7. Die Entwicklung der Anämie in mehr chronizitierenden Fällen von Leukose.

### Zusammenfassung.

1) Bei kindlicher Leukose sieht man in der Regel Blässe und eine Anämie, deren Ursache erörtert wird; es herrschen ziemlich divergente Auffassungen über den wichtigsten Faktor bei der Entstehung der Anämie: *Hämylose* (ohne Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische Kochsalzlösungen), *Schädigung des erythropoetischen Gewebes* und *Blutungen* dürften jedoch die drei Hauptmomente beim Zustandekommen der Anämie sein.

2) Die Anämie ist meist schon bei der Ankunft der Fälle im Krankenhaus festzustellen, doch *fehlt* sie zu diesem Zeitpunkt noch *bei etwa 15 %* der Patienten und tritt hier erst später auf; dies zu wissen ist wichtig, damit man das Symptom nicht als absolut obligat bei Kinderleukosen betrachtet — *besonders nicht als Frühsymptom*.

### C. Haemorrhagische Diathese.

Eine stark hervortretende Blutungsbereitschaft ist gleich der Blässe ein sehr charakteristischer Zug im Krankheitsbilde der akuten Leukosen. Petechien, Sugillationen, Schleimhautblutungen, Epistaxis, Hämaturie, Hämatemesis und Melaena, Blutungen im Zentralnervensystem u. a. m. kommen hier in Frage. Am häufigsten sieht man die Blutungen der Haut und Schleimhäute.

Die Blutungen treten teils spontan, teils nach Traumata auf. Bisweilen sieht man die Tendenz protrahierter Blutung bei Verletzungen und nach operativen Eingriffen (Zahnextraktionen, Tonsillektomien).

Die besagte Blutungstendenz deutet an, dass ihr Korrelat nicht ganz einheitlich sein kann; die Blutungen lassen sowohl auf eine stärkere Brüchigkeit oder Permeabilität der Blutgefäße (vor allem vielleicht der Kapillaren) als auch auf Störungen des Koagulationsmechanismus schliessen. Welche Belege gibt es nun für die Faktoren, die dabei eine Rolle spielen? Und welcher Faktor ist der bedeutsamste bei der Entstehung

der Blutungen? Von der tiefsten Ursache der Blutungen weiss man sehr wenig; FORKNER schreibt hierüber: „Frequently no adequate explanation can be advanced as to the cause of bleeding in leukemia. The problem has been studied inadequately.“

Was man im allgemeinen bei der Untersuchung der kindlichen Leukosen findet, ist teils eine *herabgesetzte Kapillarresistenz*, teils eine *Thrombopenie*.

WILLI, der Blutungen als Initialsymptom bei Leukosen gesehen hat, betont, dass diese nicht mit einer Thrombopenie zusammenzuhängen brauchen, wie von verschiedenen Seiten geltend gemacht worden ist; er schreibt: „Bei völligem Plättchenmangel können Blutungen fehlen, während bei 20 000 bis 30 000 Thrombocyten schwerste Blutungen in Erscheinung treten. . . . Vielleicht wichtiger als die Thrombocytenzahl ist für die Pathogenese der Blutungen eine erhöhte Permeabilität der Kapillärwände, wie sie BRÜHL beim Morbus maculosus Werlhofi nachgewiesen hat.“ WILLI schliesst sich der Auffassung an, dass die erhöhte Permeabilität der Blutgefässe toxisch bedingt sei.

Auch SCHULTEN (1942) betont, dass man eine starke Thrombopenie findet („oft sind im gefärbten Präparat Plättchen überhaupt kaum zu finden“), dass aber keine quantitative Parallelität zwischen dieser und der Blutungsbereitschaft besteht; dagegen ist die Brüchigkeit der Blutgefässe augenfällig und bewirkt leicht Hautblutungen schon bei sehr milden Traumata (z. B. bei Milzpalpation). In seinem Lehrbuch (1939) erwähnt SCHULTEN, dass man bei akuten Leukosen zwar eine verlängerte Blutungsdauer und eine verlangsamte Koagelretraktion finden kann; *dagegen findet man häufig eine normale Koagulationszeit*.

Dass die Koagulationszeit normal sein kann, ist zweifellos einigermassen überraschend, da man bei den Leukosen so oft Thrombopenie findet und da die Blutungsdauer verlängert und die Koagelretraktion verzögert sein soll. Man fragt sich daher, ob sich irgendein anderes Moment des Koagulationsmechanismus geltend macht, z. B. eine Veränderung des Protrombingehalts.

Bei der Untersuchung meines Materials habe ich gefunden, dass Manifestationen von haemorrhagischer Diathese — vor allem Haut- und Schleimhautblutungen — äusserst häufig sind. Schon die Anamnesen (siehe *Tab. 10* und *Abb. 8*) erwähnen oft Blutungen: bei lymphatischer Leukose in 35,4 ( $\pm 5,3$ ) % und bei myeloischer in 27,6 ( $\pm 8,3$ ) %; das heisst mit anderen Worten, dass das Symptom in etwa einem Drittel aller Krankengeschichten angegeben ist. Wie aus der Tabelle ebenfalls hervorgeht, sieht man das Symptom noch häufiger bei der ersten

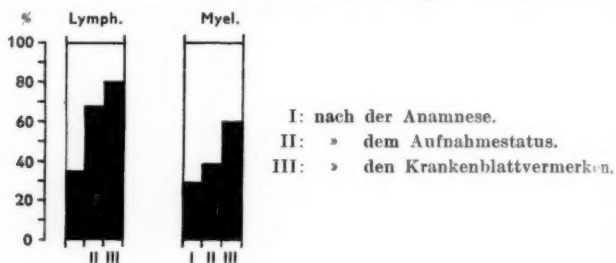


Abb. 8. Frequenz der Blutungen.

Krankenhausuntersuchung der Fälle, nämlich in 67,1 ( $\pm 5,2$ ) % der lymphatischen und in 37,9 ( $\pm 9,0$ ) % der myeloischen Leukosen; im weiteren Verlauf der Krankheit vermehrt sich die Zahl der Vermerke über Blutungen ständig, so dass dieses Symptom schliesslich in 79,3 ( $\pm 4,5$ ) % der lymphatischen und in 58,6 ( $\pm 9,1$ ) % der myeloischen Leukosen angegeben ist.

Diese Zahlen zeigen den dominierenden Charakter der Blutung bei Kinderleukose. Die Zahlen erwecken auch den Eindruck, dass die Blutungen häufiger bei lymphatischer als bei myeloischer Leukose auftreten; die Differenz zwischen ihrer Frequenz bei der ersten Krankenhausuntersuchung ist 29,2 ( $\pm 10,9$ ), was als statistisch wahrscheinlich anzusehen ist, da der Unterschied reichlich das 2,5fache des mittleren Fehlers beträgt. Diese Differenz wird später kleiner, 20,7 ( $\pm 10,6$ ), was wahrscheinlich mit der Tendenz der myeloischen Leukosen, chronizitierend zu verlaufen, zusammenhängt, so dass die Blutungen hier erst später in Erscheinung treten.



Um die Frage beleuchten zu können, welche verschiedenen Symptome mit der hämorrhagischen Diathese zusammenhängen können, habe ich aus meinem Material die folgenden 41 Fälle ausgewählt, bei denen verschiedene Untersuchungen auf die Blutungstendenz hin gemacht worden waren: Fall 10, 12, 26, 28, 32, 36, 37, 38, 43, 47, 54, 57, 75, 76, 77, 81, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 126, 130, 136, 137, 140.<sup>1</sup>

26 dieser Fälle, die auf Thrombocyten, Blutungs- und Koagulationszeit sowie auf die Koagelretraktion untersucht worden sind, um die etwaige Relation dieser Faktoren zu spontanen Blutungen festzustellen, sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Ich habe hier nicht zwischen lymphatischen und myeloischen Leukosen unterschieden, denn von der unterschiedlichen Frequenz der Blutungen abgesehen, verhalten sich diese bei den beiden Leukoseformen gleich, wenigstens in meinem Material. MINOT und BUCKMAN (1925), die dieses Problem studiert haben, fanden insofern einen gewissen Unterschied zwischen den beiden Krankheitstypen, als der Thrombocytengehalt bei chronischer myeloischer Leukose normal oder leicht erhöht ist; andererseits aber fanden sie auch eine beträchtliche Thrombopenie bei myeloischen Leukosen; bei chronischer lymphatischer und bei allen akuten Leukosen finden sie, dass „it is a rule to find them below normal“. Laut denselben Autoren sind Petechien und andere Blutungen im Zusammenhang mit Trombopenie häufig; aber Blutungen, *doch nicht Petechien*, können dagegen bei chronischen myeloischen Leukosen trotz hohen Thrombocytengehalts in Erscheinung treten.

Die bei den nachstehenden Proben in meinen Fällen zur Anwendung gelangten Methoden sind folgende:

Die *Kapillarresistenzproben* sind entweder mit der Stauungsmanschette nach RUMPEL-LEEDE oder GÖTHLIN oder auch mit der Saugglocke nach HECHT u. a. ausgeführt worden.

Die *Blutungsdauer* ist nach DUKE durch Stich ins Ohrläppchen bestimmt worden; die normale Blutungsdauer ist dabei nach

<sup>1</sup> Die kursivierten Zahlen bezeichnen die Fälle, deren *Kapillarresistenz* untersucht worden ist.

Tabelle 13.

Die Beziehung hämorrhagischer Manifestationen zu Thrombocytenzahl, Blutungs- und Koagulationszeit sowie Koagelretraktion.

Fall Nr.	Tag	Koag.retrakt.	Tag	Koagzeit	Tag	Blutungs- dauer	Tag	Thrombocyten	Blut- ung
10					23.3.	>7 Min.	24.3. 30.3.	222 500 196 250	0
12					2.7.	3 1/2 "	3.7.	155 000	+
47				6 Min.	26.12.	>10 "	26.12.	157 300	+
76	22.5.	0/24 Stde.		15 "	9.4.	>15 "	22.5.	33 000	+
77				6 "	11.12.	12 "	11.12.	166 000	+
81	2.8.	0/24 Stde.		4 1/2 "	2.8.	16 "	2.8.	28 000	+
97					22.2.	>12 "	19.2. 26.2.	48 000 32 000	+
98				3 "	28.7.	>7 "	29.7.	35 000	+
99				>8 "	20.11.	>5 "	20.11.	51 480	+
102	19.9.	nach 4 Stdn. beginnend		5 "	19.9.	>20 "	19.9.	8 000	+
103	9.2.	nach 3 Stdn. beginnend		4 1/2 "	9.2.	3 1/2 "	9.2.	107 000	+
106				20 "	25.7.	40 "	25.7.	26 000	+
107				5 "	26.11.	19 "	26.11.	13 000	0
109				5 "	26.11.	7 "	26.11.	59 000	0
					17.1.	6 "	17.1.	38 000	
					26.1.	7 "	26.1.	45 000	
110				19 Min.	26.7.	4 Min.	26.7.	201 000	0
					23.8.	4 "	23.8.	138 000	
					30.8.	4 "	30.8.	148 000	
					5.9.	3 "	5.9.	244 000	

110	20.7.	10	Min.	25.1. 9.2.	7	26.7. 23.8. 30.8. 5.9.	138 000 138 000 148 000 244 000	0
112	29.11. 17.1.	1.8 5	" "	29.11. 17.1. 24.1. 30.1.	4 4 5 12	29.11. 17.1. 24.1. 30.1.	58 000 83 000 79 000 28 000	0
115	6.4.	6	"	6.4.	44	6.4.	8 000	0
116				8.1.	7	9.1.	119 000	0
117				5.3.	1/2	5.3.	6 200	+
118				8.3.	4 1/2	10.3.	23 000	+
				21.1. 7.2. 11.2. 15.2. 3.3. 13.3. 23.3.	3 12 3 3 8 8 3	21.1. 11.2. 15.2. 3.3. 13.3. 23.3.	313 000 42 000 24 000 31 000 45 000 24 000 40 000	0
119	4.4.	2 mm/1 Stde.				4.4.	15 000	0
120	18.2.	3 1/2	"	18.2.	16	18.2.	92 000	+
130	26.11.	3	"	26.11.	30	26.11.	5 000	+
136	6.12.	9 1/2	"	6.12.	3 1/2	6.12.	55 000	+
137				22.4.	2	20.4. 24.4.	98 000 230 000	0
				22.6.	>5	23.6.	82 000	
140	2.7.	5	"			2.7. 13.7.	25 000 130 000	+

MINOT und LEE (In Nelson, New Loose-Leaf, Med.) höchstens 3 Min. und nach NORDENSON (1940) höchstens 5 Min.; den letzteren Wert habe ich als obere Grenze der normalen Blutungszeit betrachtet; nach MINOT und LEE betrachte ich eine Blutungsdauer von 10 Min. als mässig verlängert, Blutungszeiten von über 10 Min. als einwandfrei verlängert.

Die *Koagulationszeit*, in der Regel nach BÜRKER bestimmt, darf laut SCHULTEN (1939) 3—5 Min. nicht überschreiten.

Die *Koagelretraktionsprobe*, die in wenigen Fällen gemacht worden ist, soll nach 1 Stunde beginnende und nach 24 Stunden vollendete Koagulation zeigen (nach NORDENSON).

In einigen Fällen ist die *Blutungsprobe mittels Nadelstich in die Epidermis* nach HESS sowie die *Perkussionsprobe* (beide Proben etwa der obengenannten Kapillarresistenzprobe vergleichbar) gemacht worden.

Die *Thrombocytenzahl* wurde in der Regel nach KRISTENSON mit der Zählpipette bestimmt; ausnahmsweise nach FONIO; die Normalwerte der Thrombocyten liegen nach der ersteren Methode zwischen 200 000—400 000, nach der letzteren bei 300 000 pro cmm.

*Ergebnisse.* Unter den 41 obengenannten Fällen haben laut den Krankenblättern 35 früher oder später im Krankheitsverlauf irgendwelche *Manifestationen von hämorrhagischer Diathese* gezeigt; nur in 6 Fällen (10, 38, 54, 100, 107, 110) sind keine Blutungen verzeichnet.

Die *Kapillarresistenzprobe* ist in 29 Fällen (die auf S. 87 kursiv gedruckten Nummern) ausgeführt worden und hatten in 18 Fällen ein pos. Ergebnis (Petechien).

*Koagelretraktionsprobe* (siehe Tab. 13): allgemein ein wenig verzögerte Retraktion des Blutgerinnsels.

Die *HESSsche Probe* wurde in 9 Fällen (12, 36, 37, 38, 77, 81, 102, 103, 130) gemacht, in 4 Fällen (kursivierte Nummern) mit pos. Ergebnis.

Die *Blutungsdauer* war in 18 von 25 Fällen verlängert (die Fälle sind in Tab. 13 aufgeführt, dazu kommt noch Fall 113), in einigen Fällen sogar höchst beträchtlich: so in Fall 112 auf 44 Min. und in Fall 106 auf 40 Min.

Die *Koagulationszeit* war deutlich verlängert nur in 3 von

17 Fällen (siehe Tab. 13), sonst gar nicht oder nur mässig verlängert.<sup>1</sup>

Der *Thrombocytengehalt* wurde in 37 Fällen untersucht, und zwar in 24 mit mehr als einer Zählung, in 13 Fällen mit nur einer. (Die Thrombocytenwerte sind aus Tab. 14 zu ersehen.) Von den 24 höchsten Thrombocytenwerten liegt nur einer (Fall 81) unter 30 000 pro cmm, während dagegen von den 24 niedrigsten beobachteten Werten 13 (d. h. bei etwa der halben Anzahl der Fälle) unter 30 000 pro cmm liegen; von den 13 einmaligen Bestimmungen der Thrombocytenzahl ergaben 6 Werte unter 30 000 pro cmm (also auch hier etwa in der halben Anzahl der Fälle).

Tabelle 13 zeigt, dass trotz hohen Thrombocytengehaltes Blutungen vorkommen können (Fall 12, 47 u. a.) und dass andererseits trotz niedriger Thrombocytenzahl Blutungen fehlen können (Fall 107, 112 u. a.); die Blutungsdauer ist häufig trotz manifester Blutungen nicht verlängert (Fall 12, 116 u. a.) und bisweilen trotz fehlender Blutung verlängert (Fall 109, 112); die Länge der Koagulationszeit steht offenbar jedenfalls in keiner sicheren Beziehung zum Vorkommen von Blutungen (vgl. einerseits Fall 47, 77, und andererseits Fall 110). Die Koagelretraktion ist, wie ersichtlich, in den wenigen diesbezüglich untersuchten Fällen regelmässig verlangsamt.

Ein Studium der Koagulationszeit mittels *Prothrombinzeitbestimmung* nach FIECHTER, die in einigen meiner Fälle ausgeführt worden ist, zeigt Werte, die nicht eindeutig von den von FIECHTER (1940) angegebenen Normalwerten, 14—16 Sek., abweichen. Insofern bestätigen meine Untersuchungen von *Leukosepatienten* nicht die von AGGELER und LUCIA (1939) bei Untersuchungen von *Iktcruspatienten* erhobenen Befunde, die eine Relation zwischen dem Prothrombingehalt und dem Retraktionsindex des Blutkoagels erkennen liessen. Wie die genannten Autoren hervorheben, ist der Prothrombingehalt auch

<sup>1</sup> Der Mittelwert der Koagulationszeit der fraglichen Fälle errechnet sich mit  $7,5 (\pm 1,1)$  Min. (mit der recht grossen Streuung  $5,8 (\pm 0,9)$ ), ein Wert, der den Normalwert wohl kaum irgendwie erheblich überschreitet.

Tabelle 14.

I = höchste, II = niedrigste *Thrombocytenzahl* in Tausenden.

Fall Nr.	I	II	Fall Nr.	I	II
10	222,5	196,2	106	26,0	
12	155,0	111,0	107	13,0	
26	82,0		109	80,0	23,0
28	107,0	45,0	110	204,0	28,0
32	2,6		111	29,0	
36	67,0		112	60,0	26,0
38	147,0	9,6	115	119,0	
43	1,083,6	217,0	116	6,2	
47	153,3		117	38,0	23,0
54	255,0		118	490,0	27,0
76	33,0	17,0	119	15,0	
77	166,0	78,0	120	116,0	32,0
81	28,0	5,1	121	40,0	38,0
97	95,0	32,0	126	67,0	20,0
98	40,0	27,0	130	95,5	5,0
99	51,48	33,9	136	87,0	41,0
100	30,0		137	230,0	64,0
102	199,3	3,0	140	130,0	25,0
103	107,0				

nicht der *einzige* Faktor, der eine Rolle spielt, obwohl seine Abweichungen von grösserer diagnostischer Bedeutung sind als der Retraktionsindex des Blutgerinnsels.

*Es wurden folgende Prothrombinzeiten gefunden:*

*Fall 81:* 17, 19, 18, 20 Sek.;

» *102:* 12, 15, 18, 19, 16, 21, 18, 19, 12 Sek.;

» *126:* 21 Sek.;

» *130:* 16, 23 Sek.;

» *140:* 15 Sek.

Der Mittelwert aus diesen Prothrombinzeiten ist  $18,1(\pm 0,7)$  Sek., die Streuung  $3,0(\pm 0,5)$ .

Abb. 9 zeigt in graphischer Darstellung die Variation der Prothrombinzeiten.

Soweit die Prothrombinzeitbestimmung wirklich einen Ausdruck für den Prothrombingehalt liefert, deutet sie keine sicht-

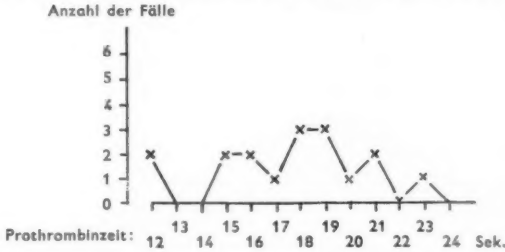


Abb. 9. Die Frequenz verschiedener Prothrombinzeiten.

liche Störung des letzteren an. Die geringe Verlängerung steht jedenfalls in keinem Verhältnis zu der behaupteten Herabsetzung der Koagelretraktion bei akuten Leukosen.

Die Proben, die hier angeführt worden sind, legen am ehesten den Schluss nahe, dass die *Blutungsbereitschaft* (sowohl die spontanen Blutungen als die Schwerstillbarkeit der Blutungen) bei den Leukosen in erster Linie durch einen Gefäßschaden bedingt ist, der zu erhöhter Permeabilität und Brüchigkeit der Gefäße führt; der Koagulationsmechanismus ist zwar oft gehemmt, doch in geringerem Grade; seine Bedeutung muss als sekundär gelten.

#### Zusammenfassung.

1) Eines der Kardinalsymptome bei kindlicher Leukose sind Blutungen, meistens in Form von Petechien, Sugillationen, Ekchymosen; das Symptom ist bei der ersten Krankenhausuntersuchung in 67,1 ( $\pm 5,2$ ) % der lymphatischen und in 37,9 ( $\pm 9,0$ ) % der myeloischen Leukosen beobachtet worden; die Differenz ist statistisch wahrscheinlich; im Laufe der Krankheit tritt das Symptom in noch höherem Masse auf.

2) Herabgesetzte Kapillarresistenz und verlängerte Blutungsdauer sind häufige, in mehreren Fällen beobachtete Erscheinungen.

3) Die Koagulationszeit ist nur ausnahmsweise einwandfrei verlängert; in der Regel ist sie gar nicht oder nur wenig verlängert.

4) Der Thrombocytengehalt wechselt zwischen extremer Thrombopenie und normalen bis höheren Werten; Blutungen treten auf bzw. fehlen unabhängig vom Thrombocytengehalt.

5) Der gewissermassen verlangsamten Koagelretraktion entspricht keine sichere Verlängerung der Prothrombinzeit.

6) Gefässbrüchigkeit oder erhöhte Permeabilität der Gefässwand scheint das primäre Moment des Blutungsmechanismus zu sein; Koagulationshemmung ist anscheinend von mehr sekundärer Bedeutung.

#### D. Leukosen mit vergrösserten oberflächlichen Lymphknoten und mediastinalen Geschwülsten.

##### Lymphosarkom — Leukose.

*Lymphknotenvergrösserungen bei Leukose* sind hauptsächlich in zweierlei Beziehung von Interesse: erstens vom *rein klinischen Gesichtspunkt*, d. h. in welchem Ausmass man solche durch Palpation oder gar durch blosser Inspektion sowie durch Röntgenuntersuchung (Mediastinum) feststellen kann; zweitens vom *pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt*, d. h. inwieweit man damit rechnen kann, in probeexzidierten Lymphknoten für Leukose typische histologische Veränderungen zu finden.

Seit langem ist es wohlbekannt, dass die Lymphknotenvergrösserung bei Leukose, besonders bei akuter, sehr wechselvoll ist. Wie z. B. NAEGELI, der in der Leukose eine Systemreaktion mit Hyperplasie des lymphatischen oder myeloischen Systems erblickt, hervorhebt, ist es für das histologische Lymphknotenbild gleichgültig, ob die Lymphknoten gross oder klein sind; auch die kleinsten Lymphknoten zeigen bei lymphatischer Leukose sehr ausgeprägte mikroskopische



Veränderungen. Lymphknotenvergrößerungen fehlen besonders oft, wie nicht anders zu erwarten, bei hyperakuten Leukosen. J. H. PARK (1931) hat z. B. einen Fall von lymphatischer Leukose eines Knaben beschrieben, bei dem die Krankheit einen äusserst stürmischen Verlauf nahm, während klinisch keine allgemeinen Lymphknotenvergrößerungen und auch keine hämorrhagischen Manifestationen festgestellt wurden; die Diagnose „lymphatische Leukose“ konnte durch die post-mortale Untersuchung bestätigt werden. Beschreibungen ähnlicher Fälle findet man in der Literatur nicht ganz selten. Offenbar kann die Lymphknotenvergrößerung auch im Verlauf der Krankheit verschieden ausgeprägt sein: „Beachtenswert ist ferner, dass ihr Anschwellen meistens gleich zu Beginn eines akuten Schubes bemerkt wird, und dass sie einige Tage ante exitum erheblich kleiner werden“ (WILLI).

Wie zu erwarten, tritt das Symptom der Lymphknotenschwellung im allgemeinen bei lymphatischer Leukose stärker in Erscheinung als bei myeloischer. Am markantesten äussert es sich bei chronischer lymphatischer Leukose. Doch liegen Erfahrungen vor, die zeigen, dass auch diese Leukoseform ausgeprägte Polyadenitiden vermissen lassen kann. ARNETH (1940) hat solche Fälle mitgeteilt (nach seiner Nomenklatur „chronische lymphatische leukämische Reaktion, was ARNETHS Bezeichnung der chronischen lymphatischen Leukose ist), die einen besonders protrahierten Verlauf hatten und bei denen klinisch nachweisbare Organveränderungen (Schwellungen der Milz, Lymphknoten, Leber usw.) kontinuierlich fehlten; diese Form, die sich durch ein sub- oder aleukämisches Blutbild auszeichnet, repräsentiert nach ARNETH eine spezielle Abart der gewöhnlichen lymphatischen Leukose. Die Diagnose wird in solchen Fällen auf Grund des qualitativen Blutbildes gestellt, in welchem man eine Linksverschiebung unter den Lymphocyten beobachten kann, die für die Krankheit pathognomonisch sein soll.

Man kann also davon ausgehen, dass der Befund der Lymphknotenvergrößerung stark wechselt, wenigstens bei akuter Leukose; oft sind vielleicht die Lymphknotenschwellungen so

mässigen Grades, dass sie a priori kein spezifisches Korrelat ahnen lassen.

Die Frage nach der Regelmässigkeit der histologischen Veränderungen in den Lymphknoten bei Leukose zu untersuchen, ist für den Kliniker von grossem Interesse. Betrachtet man das Problem vom Gesichtswinkel der Auffassung, dass die lymphatische Leukose eine Hyperplasie des lymphatischen Systems ist, so erwartet man, die typischen histologischen Lymphknotenveränderungen stets schon von Beginn der Krankheit an vorzufinden. Betrachtet man dagegen die Krankheit nach RÖSSLE, APITZ, ASKANAZY u. a. als eine Neoplasie, bei der die leukotischen Gewebsveränderungen nur infiltrierende Vorgänge metastatischen Charakters sind, so wird man erwarten können, bisweilen auf Lymphknoten zu stossen, die kein spezifisches histologisches Bild zeigen. Wir wissen ja, wie oft man bei allerlei unspezifischen Krankheiten gerade bei Kindern Lymphknotenschwellungen vor allem am Halse und in den Leisten sehen kann. Ein probeexzidiert Lymphknoten z. B. aus der Leiste kann vielleicht ein völlig normales histologisches Bild zeigen, trotzdem eine lymphatische Leukose vorliegt. SCHULTEN (1942) schreibt über den Wert der Probeexzision von Lymphknoten: „Im übrigen sind die Befunde, die der Pathologe an einer einzelnen herausgenommenen Drüse erhebt, auch nicht immer beweisend für oder gegen lymphatische Leukämie.“

WIENBECK (1942) führt zu dieser Frage aus, „dass die Lymphadenose der Organe derart entsteht, dass die Lymphadenoselymphocyten in enger Anlehnung an das Blutgefässsystem in die retikulären Stützgewebsbezirke der betroffenen Organe metastasieren und dann infiltrierend diese retikulären Bezirke durchwuchern“. Die Lösung des Problems scheitert zum Teil daran, dass sich so selten eine Primärgeschwulst nachweisen lässt, selbst wenn dies bisweilen bei Fällen von sog. assoziierten Leukosen (und Retikulosen) wie sie von AHLSTRÖM (1938), APITZ (1937), LANDAU (1929) u. a. beschrieben worden sind, gelingen kann. Nach LUBARSCHS Befunden dürfte man damit rechnen können, dass die Milz bisweilen der Pri-

märherd des leukotischen Prozesses sein kann. Demnach würde man davon ausgehen können, dass der leukotische Prozess nicht von Anfang an generalisiert ist. Diese Annahme scheint auch bestätigt zu sein: „Die Häufung ungewöhnlicher, nur teilweise entwickelter Leukämien bei lange bestehenden Tumoren lässt darauf schliessen, dass es sich tatsächlich um frische, in Entwicklung begriffene Leukämien handelt“ (APITZ 1940). Diese Feststellung wird auch dadurch gestützt, dass die Lymphknoten, wie APITZ ebenfalls hervorhebt, auf den frühen Stufen leukotische Infiltrationen nur im Mark und erst später auch in den Follikeln zeigen. NÄGELI und FABIAN haben übrigens schon 1908 Lymphknoten mit so gut wie normaler Struktur bei lymphatischer Leukose gesehen.

Das spezifische histologische Bild der Leukose kann vermutlich auch nach v. KRESS und WILLI u. a. ausgelöscht oder nur partiell entwickelt sein bei Leukosen, die interkurrenten Krankheiten (wie Erysipelas, Pneumonie usw.) erlegen sind.

#### a. Eigene Fälle.

Die *Lymphknotenvergrößerung*, die man bei akuten Leukosen sieht, ist, wie schon erwähnt, in der Regel nicht sehr hochgradig. Selbst wenn die Lymphknoten in mehreren Drüsengebieten palpiert werden können, geben die Befunde oft genug doch keinen *direkten* Fingerzeig, dass eine Leukose oder vielleicht auch nur ein spezifischer Prozess vorliegt.

Wie aus *Tabelle 10* und *Abb. 10* hervorgeht, verzeichnen die *Anamnesen* meines Materials *geschwollene Lymphknoten* bei 20 von 82 ( $24,4 \pm 4,7$  %) lymphatischen und bei 3 von 29 ( $10,3 \pm 5,6$  %) myeloischen Leukosen. Diese anamnestischen Angaben können vielleicht ein gewisses, wenn auch ziemlich schwaches Kriterium dafür sein, dass die Lymphknotenschwellung in der Mehrzahl der Fälle nicht so in die Augen springt, dass ihr von seiten der Eltern grössere Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Aus derselben *Tabelle* geht im übrigen hervor, dass die erste klinische Untersuchung Lymphknotenvergrößerungen bei

weit mehr als der Hälfte der Fälle feststellen konnte, nämlich in  $87,8 (\pm 3,6)$  bzw.  $75,9 (\pm 7,9)$  %, und im weiteren Verlauf der Krankheit werden multiple Lymphknotenschwellungen in noch mehr Fällen erwähnt, so dass dieses Symptom schliesslich in  $92,7 (\pm 2,9)$  % der lymphatischen und in  $82,3 (\pm 7,0)$  % der myeloischen Leukosen vermerkt ist.

Abb. 10 zeigt die Frequenz der Lymphknotenvergrößerungen in verschiedenen Krankheitsstufen der lymphatischen und mye-

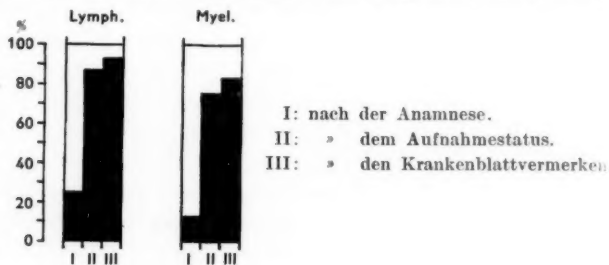


Abb. 10. Das Vorkommen multipler Lymphknotenvergrößerungen.

loischen Leukosen. Dieselbe Abbildung lässt auch erkennen, dass dieses Symptom bei der lymphatischen Leukose bedeutend häufiger ist als bei der myeloischen.

Mein Material enthält ein paar Fälle, in denen die histologische Untersuchung eines probeexzidierten Lymphknotens keine spezifischen Befunde erhob, trotzdem eine klinisch und pathologisch-anatomisch verifizierte Leukose vorlag.

**Fall 11. Myeloische Leukose.** 9 Mon. alter Knabe. Die Symptome, allmählich zunehmende Prostration, multiple bohnen- bis krachmandelgrosse Lymphknoten (Hals, Schulterhöhlen, Leisten), Splenomegalie und ein braungelbes Hautinfiltrat, führten nach 5monatiger Krankheit zum Tode. — Das *Blutbild* war im wesentlichen das folgende: Leukocytenzahl mindestens 19 500, höchstens 114 000; myeloische Zellelemente: mindestens 64,5 %, höchstens 98 %; unter diesen wechselte der Anteil an unreifen Zellformen zwischen 18 % und 74 %. — Am 7.7. 1938 (2 Wochen nach der Aufnahme in die Klinik) wurde ein *Lymphknoten probeexzidiert*. — *Histologische Untersuchung* (Prof. LINDAU): „Der eingeschickte Lymphknoten zeigt eine leichte Hyperplasie mit gut ausgebildeten Lymph-

follikeln. *Keine spezifischen Befunde.*“ Am 14.10., als der Patient *ad mortem* gekommen war, zeigten die histologischen Untersuchungen (Doz. WINBLAD) folgendes: *Myeloische Leukose* mit ausgedehnten myeloischen Infiltraten in Leber, Milz, Lungen und *Lymphknoten*! Die infiltrierenden Zellelemente sind oxydasepositiv und „die histologischen Bilder decken sich mit denen bei myeloischer Leukämie.“

*Fall 25. Lymphatische Leukose.* 11jähr. Knabe. Das Krankheitsbild ist beherrscht durch allgemeine Schwächung, Blässe, Blutungen, multiple Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie. Exitus nach 2monatiger Krankheit. — Das *Blutbild* zeigt im wesentlichen folgendes: Leukocyten: mindestens 26 700, höchstens 406 000; die mononukleären Zellelemente, hauptsächlich kleine Lymphocyten, erreichen eine Anzahl von fast 100 % (98,5 %). Am 25.4. (14 Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus) wird ein Lymphknoten exzidiert. — Die *histologische Untersuchung* (Prof. E. SJÖVALL) zeigt „sehr dicht gelagerte Lymphocyten und keine Vergrößerung oder Proliferation der Retikuloendothelien. Eine gewisse Verschiebung der Bindegewebssepta. Das Bild sieht gutartig aus. *Genauere Diagnose nicht möglich.*“ 1 Mon. später, am 29.5., stirbt der Patient. Die Obduktion erhebt nun die für lymphatische Leukose typischen Befunde. „Die mikroskopische Untersuchung zeigt überall eine ausserordentlich starke Infiltration einwandfrei lymphatischen Typs, zum Teil mit recht grossen Zellen. In der Leber klare Begrenzung auf die Portazonen; in Milz und Nieren diffuse Infiltration.“ (Prof. E. SJÖVALL)

Die beiden hier wiedergegebenen Fälle, eine myeloische und eine lymphatische Leukose, zeigen also, dass die histologische Untersuchung exzidiierter Lymphknoten bisweilen negative oder unsichere Befunde erheben kann, was entschieden dafür spricht, dass der leukotische Prozess zu seiner Generalisierung einer gewissen Zeit bedarf. — (Sonst hat die histologische Untersuchung probeexzidiierter Lymphknoten in der Mehrzahl meiner Fälle, in denen diese Untersuchung ausgeführt wurde, die für eine Leukose typischen Befunde erhoben.)

#### b. Mediastinallymphknoten- und Thymusvergrößerung.

Das reiche lymphatische Gewebe in Mediastinum und Thymus wird bei Leukosen röntgenologisch untersucht und die Untersuchung liefert bisweilen gute Aufschlüsse über die Ausbreitung der Krankheit auf diese Regionen. Seltener ist die

Mediastinalgeschwulst perkutorisch festzustellen („parasternale Dämpfung“, „Manubriumdämpfung“), wenigstens nicht bei akuten Leukosen; und bisweilen verursachen diese Schwellungen Atmungsbeschwerden.

Zu den ältesten bekannten Beschreibungen leukotischer Veränderungen, namentlich von Mediastinaltumoren, zählen die von VIRCHOW, v. RECKLINGHAUSEN und BÖTTCHER (zit. nach BIESADECKI).

Eine grössere Zusammenstellung eigener und fremder Befunde von Mediastinalgeschwülsten bei Leukosen hat J. V. COOKE (1932) gegeben. Seine Zusammenstellung, die 24 Fälle umfasst, beginnt mit dem Jahre 1862 (EHRlich) und erstreckt sich bis 1931 (ZUHmann); es überrascht hier zu sehen, dass fast alle Autoren, die über solche Fälle berichtet haben, den Krankheitszustand als *echten Mediastinaltumor vom Typus des Lymphosarkoms* betrachtet und die Ansicht geäußert haben, dass die *akute Leukämie bisweilen auf diese oder jene Weise als eine Sekundärerscheinung zu der Neubildung aufgetreten sei*.

Zu der Zusammenstellung aus dem Schrifttum fügt COOKE ein eigenes Material von 31 Kindern mit Leukose hinzu; er fand unter diesen 9 mit Mediastinaltumoren. Bei 4 von diesen 9 Kindern wurde der Tumor festgestellt, bevor noch Veränderungen im Blute bestanden oder ernste Atmungshindernisse aufgetreten waren. Die übrigen 5 dagegen zeigten typische leukämische Veränderungen bereits bei der ersten Untersuchung, und von diesen hatten 3 *Atmungsbeschwerden* (eines hatte leichte, die beiden anderen schwere Atmungsbeschwerden). Nach COOKE zeigen Knaben eine stärkere Disposition für Mediastinaltumoren bei Leukosen (alle 9 Fälle COOKES betrafen Knaben; von den 71 zusammengestellten Fällen waren nur 12 Mädchen). Die Geschwulst kann bisweilen eine beträchtliche Grösse erreichen; die klinischen Symptome sind dann durch mechanische Faktoren bestimmt und bestehen aus Husten, Dyspnoe, Zyanose von wechselnder Stärke; bisweilen treten Gesichts- und Nacken-ödeme auf; auch das Horner'sche Syndrom kann festgestellt werden, ebenso ein Hämatothorax. KATO (1932) beschreibt z. B. 2 Fälle von „*Acute Leukemia following Lymphosarcoma*“,

von denen der eine, ein 9jähriger Knabe, Atmungsbeschwerden hatte, die auf einen mit linksseitigem Pleuraexsudat verbundenen Mediastinaltumor zurückzuführen waren. *Im Laufe der Entwicklung des Krankheitsbildes stellte sich eine typische Leukose ein, die bald zum Tode führte.*

In bezug auf die Rolle der mediastinalen Lymphknoten oder des Thymus als mitwirkende Organe bei Leukosen gehen die Befunde auseinander. Die meisten Beschreibungen verzeichnen die Lymphknoten, doch liegen auch verschiedene Beschreibungen von Thymushyperplasien vor (HUBER u. ANGELESCO, 1933; PIERRET, CHRISTAENS u. POPOFF, 1939; KNUD HØYER, 1942 und mehrere andere, von denen einige nachstehend zitiert werden). In HØYERS Fällen, 2 Kinder, handelte es sich um akute lymphatische Leukose mit Thymushypertrophie, bedingt durch eine Lymphocyteninfiltration, die sich durch die Kapsel hindurch in das umgebende Gewebe ausgebreitet hatte. Dieser Befund deutet also auf ein aggressives Wachstum.

Die Beschreibungen von Mediastinalaffektionen bei Leukose betreffen in der Hauptsache lymphatische Leukosen, seltener myeloische. Dies ist ja auch nicht anders zu erwarten, da Mediastinum und Thymus so reich an lymphatischem Gewebe sind und dieses ja bei den lymphatischen Leukosen vor allem befallen zu werden pflegt. Gleichwohl sind auch einzelne myeloische Leukosen beschrieben, bei denen eine mehr oder weniger hervortretende Tendenz zu leukotischer Infiltration des Mediastinalgewebes zu beobachten war. Eine Bestätigung dessen bietet in gewisser Weise der Fall von SALOMONSEN (1930), bei dem die Sektion den Befund von Noduli, die u. a. die Innenseite des Brustkorbes, die Mesenteriallymphknoten und die Ovarien infiltrierten, erhob.

WILLI (1936) hat verschiedene Angaben über die Häufigkeit von Mediastinaltumoren bei Leukose zusammengestellt:

COOKE (1932),	38	Leukosen, davon 9 (23,7 %) mit Mediastinaltumor;
MARGOLIS (1930),	32	" " 4 (12,5 %) " "
WILLI	50	" " 4 ( 8,0 %) " "

Als eine Eigentümlichkeit des Krankheitsbildes weist WILLI auch auf den obenerwähnten Umstand hin, dass *das typische Blutbild der Leukose* in diesen Fällen *recht lange auf sich warten lässt*. Der klinische Verlauf lässt deshalb an eine Geschwulstbildung im Stile der STERNBERGSchen sog. *Lymphosarkomatose* denken. Man erwägt auch die Möglichkeit solcher assoziiierter Formen von „Hämoblastosen“, wie sie von LANDAU (1929) (Lymphosarkom mit leukämischem Endstadium), ÅKERÉN (1932), C. G. AHLSTRÖM (1938) (Reticulumzellensarkom mit leukämischem Endstadium und Reticulumzellensarkom mit genereller Retikuloze), APITZ (1937), KATO (1932), LEUCUTIA u. EVANS (1926), COOKE u. a. beschrieben worden sind.

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang jedoch vor allem der Nachweis dessen, inwiefern der Mediastinaltumor ein Symptom ist, dem man bei Leukosen oft begegnen kann, und damit seinen diagnostischen Wert festzustellen. Ich habe deshalb aus meinem Material die Fälle von Leukose ausgewählt, bei denen eine Röntgenuntersuchung des Thorax gemacht worden ist. Die nachstehende Übersicht fasst diese Fälle zusammen.

*Übersicht über die Röntgenbilder des Thorax bei Leukosen.*

Fall Nr.	Diagnose	Thoraxröntgenbefund
1	Lymphat. Leukose	o. B.
2	„ „	„
12	Myel. „	„
13	Lymphat. „	Geschwollene mediastinale Lymphknoten.
15	Myel. „	o. B.
16	Lymphat. „	„
19	„ „	Geschwollene mediastinale Lymphknoten. ( <i>Obstruktion</i> : Der Thymus ist stark vergrößert, von ziemlich fester Konsistenz und nimmt den ganzen oberen Teil des vorderen Mediastinum ein, das Mediastinum seitlich vorwölbbend. <i>Mikr.</i> zeigt der Thymus eine mächtige Hyperplasie der lymphatischen Elemente.)
23	„ „	o. B.



Fall Nr.	Diagnose	Thoraxröntgenbefund
28	Lymphat. Leukose	Leichte Vergrößerung über beiden Hili sowie eine zentral verstärkte Zeichnung. Eine leichtere Verbreiterung in Höhe des oberen Mediastinum ist nicht ganz ausgeschlossen.
29	" "	o. B.
30	Myel. "	Etwas vergrößerte Hilusschatten. Im linken Hilusschatten ein wenig dichter Schatten von halber Walnussgrösse; die laterale Begrenzung des Schattens ist jedoch nicht ganz scharf. (Nicht mit Bestimmtheit pathologischer Röntgenbefund.)
33	Lymphat. "	Beide Hili vergrößert mit glatten lateralen Grenzen, Vergrößerung der hier befindlichen Lymphknoten andeutend. Hinteres Mediastinum in Höhe der Knoten jedoch leicht verdunkelt.
34	" "	Vergrößerte Hilusschatten. Bogenförmige Konturen, auf Knoten deutend. Hinteres Mediastinum nicht ganz klar.
45	Myel. "	Beide Hili zeigen verbreiterte Zeichnung mit einigen kleinen dichteren Schatten, wahrscheinlich durch vergrößerte Lymphknoten bedingt.
52	Lymphat. "	o. B.
55	" "	In beiden Hili über dattelgrosse Schatten, die besonders auf der rechten Seite den Charakter eines Lymphoms haben mit verhältnismässig scharfer gegen das Lungenfeld vorbuchtenden Grenze. Auf der linken Seite ist die Grenze nicht scharf, sondern der Hilusschatten strahlt hier besenartig mit den Bronchialverzweigungen aus.
63	" "	Beiderseits grosse Hilusinfiltrate: wahrscheinlich vergrößerte (leukämisch infiltrierte) Lymphknoten. Vereinzelte kalkdichte Herde in den Hili und der Umgebung, sonst keine sicheren Veränderungen.
64	" "	1) 13.8. Das hintere Mediastinum ist kolossal angeschwollen, wahrscheinlich durch vergrößerte Lymphknoten. Die Schwellung verursacht Atmungsbeschwerden durch Druck auf die Trachea. Das Hilusgebiet ist wolkig verschattet, ebenso die linke Basis, wo auch ein kleineres Exsudat vorhanden ist. (Der Patient bekommt am 27.8. Röntgenbehandlung des Mediastinum.)

Fall Nr.	Diagnose	Thoraxröntgenbefund
64	Lymphat. Leukose	2) 2.9. Die grossen Lymphknotenmassen im Mediastinum sind jetzt völlig verschwunden. An beiden Basen noch kleine Exsudate.
65	" "	In den Hili vergrösserte Lymphknoten. Mediastinum nicht verbreitert, paratracheal keine Lymphknotenschatten. In beiden Lungen verstärkt flockige Zeichnung, um die Hilusgebiete gruppieren sich die Flocken am zahlreichsten.
66	Myel.	" o. B.
69	" "	" "
70	Lymphat.	Grosse dichte Hilusinfiltrate. Verstärkte Zeichnung in der Umgebung beider Hili, besonders nach der rechten Basis hin, wo flockige Infiltrate die mediale Hälfte des Lungensfeldes durchsetzen.
76	" "	" o. B.
77	" "	" "
78	" "	" "
81	" "	" "
91	" "	Verstärkte Dichte beider Hilusschatten. Lymphknotenkontur im rechten Hilus, keine sichere im linken. Keine Verdichtungen im Brustfellsack.
97	" "	Vergrösserte Mediastinalknoten.
101	" "	Das obere Mediastinum ist sowohl rechts als links stark verbreitert. Keine Parenchymveränderung. Die Röntgenuntersuchung hat den Befund eines expansiven Prozesses im oberen Mediastinum erhoben.
104	" "	Leicht verstärkte Dichte im linken Hilus, keine sichtbaren Lymphknoten. Sonst sind keine Veränderungen in den Lungensfeldern festzustellen.
125	" "	" o. B.
126	" "	" "
130	" "	Veränderungen wie bei linksseitiger Bronchopneumonie.
137	" "	Mässig verbreiteter Mittelschatten in Höhe des oberen Mediastinum.

Unter den 34 Fällen der obigen Übersicht zeigten 16 Fälle, d. h. 47,0 ( $\pm 8,6$ ) %, einen normalen röntgenologischen Thoraxbefund. Die übrigen Fälle, 53,0 ( $\pm 8,6$ ) % von 34, hatten seltener *ausgeprägte* Veränderungen. In keinem Falle findet man ein Bild, das direkt dafür spräche, dass gerade der Thymus den Mediastinaltumor bildete; meist ist es wohl so, dass die mediastinalen Lymphknoten mehr oder weniger vergrößert waren; in vielen Fällen ist sogar nicht einmal anzunehmen, dass die Veränderungen etwas mit Leukose zu tun hatten.

Wenn eine Thymusvergrößerung vorliegt, so bekommt man nach COOKE u. a. meistens ein sehr charakteristisches Röntgenbild, das den Thymus in vergrößertem Massstabe wiedergibt. („Der Tumor wahrt die Form des Organes“, WILLI.)

Das Essentielle der Röntgenbilder, wenn diese einigermassen charakteristisch sind, ist eine mehr oder weniger stark hervortretende Verdichtung und polyzyklische Begrenzung der Hilusgebiete beiderseits des Herzgefässschattens, was andeutet, dass vor allem die Hiluslymphknoten betroffen sind.

Der folgende Fall repräsentiert jedoch solche, bei denen das Röntgenbild sehr typisch war; derselbe Fall ist auch von dem Gesichtspunkt aus von Interesse, dass sich ein Pleuraexsudat mit der Mediastinalaffektion kombiniert hat; ausserdem interessiert uns der Fall, weil er das umstrittene Problem der Leukose als eines neoplastischen metastatischen Prozesses und die Frage nach dem Zusammenhang zwischen lymphatischer Leukose und Lymphosarkom beleuchtet.

*Fall 64. Lymphatische Leukose.* 6jähr. Knabe. — Der bis dahin immer gesund gewesene Knabe bekam nach Angabe der Eltern etwa am 20.—25. Juli 1925 eine Schwellung hinter beiden Kieferwinkeln. Am 25.7. ging man zu einem Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, der eine Tonsillektomie bil. + Abrasio veg. aden. pharyng. machte. Am 28.7. zunehmender Husten und Atmungsbeschwerden, die sich schliesslich zu ausgeprägten Erstickungsanfällen entwickelten. Bei der Aufnahme am 13.8. in die Kinderklinik zu Uppsala verzeichnete man schwere Dyspnoe mit röchelnden Atmungsgeräuschen und Nasenflügelatmung: — *Igl.*: „Kolossale Massen in den Kieferwinkeln, hinter Mm. sternocleidio und in den Schulterhöhlen“. — *Lungen*: Dämpfung rechts Ssp,

starke fortgeleitete Rasselgeräusche, sonst o. B. — *Leber und Milz* anfangs nicht palpabel, wurden es aber später (die Milz wurde drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens getastet). — *Temp.* anfangs etwa 38°, dann allmählich auf 39—40° ansteigend. Keine Veränderungen im Urin. — Sonst in der ersten Krankheitszeit nichts von Interesse.

Im Laufe von 1 1/2 Mon. verschlimmerte sich der Zustand allmählich und der Patient kam ad mortem. Die Verschlimmerung geschah u. a. unter Entwicklung hämorrhagischer Manifestationen (*Petechien*).

Das Hauptinteresse beanspruchen in diesem Falle die *röntgenologischen*<sup>1</sup> und *hämatologischen* Befunde sowie das *Ergebnis der Röntgenbehandlung*.

Wie aus der Übersicht (S. 103) hervorgeht, wurde am 13. 8. ein mächtiger Mediastinaltumor festgestellt, auf den die Atmungsbeschwerden zweifellos zurückzuführen waren.

Am 28. 8. wurde das Mediastinum röntgenbehandelt, was die Atmungsbeschwerden bald zum Verschwinden brachte und, wie aus dem nächsten Röntgengutachten (vom 2. 9.) hervorgeht, den Mediastinaltumor ebenfalls verschwinden liess.

Von grösstem Interesse ist es hier, die Wirkung zu betrachten, welche die Röntgenbehandlung offenbar auf das *Blutbild* ausübte (siehe Abb. 11). Anfangs zeigte dieses nichts Charakteristisches; es enthielt nichts, was auf eine Leukose hindeutete; die mononukleären Zellelemente, hauptsächlich kleine Lymphocyten, hielten sich bei 32 % und 26 %, stiegen aber nach der Behandlung bald auf 66—78—94 % und gleichzeitig entwickelte sich eine schwere Sekundäranämie.

Die *Sektion* (Dr. HIDÉN) erhob die für die lymphatische Leukose typischen Befunde: „*Infiltratio lymphatica lymphogland. inguin. + Splenomegalia ex infiltrat. lymph. + Infiltrat. lymph. renum.*“

Dieser Fall stimmt mit den oben auf S. 100 erwähnten überein, wie sie u. a. von COOKE beschrieben worden sind: ein

<sup>1</sup> Leider kann ich die Röntgenbilder nicht wiedergeben, da sie laut Mitteilung des Direktors der Röntgenabteilung in Uppsala, Prof. H. LAURELL, 1930, zusammen mit 300 000 anderen Nitrafilmen verbrannt wurden, zur Verhütung von Feuersgefahr.

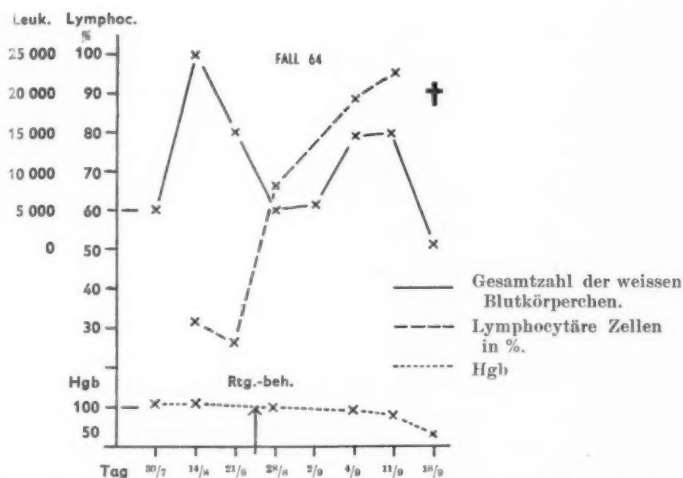


Abb. 11. Entwicklung des Blutbildes bei Rtg-behandelter Mediastinalgeschwulst bei lymphatischer Leukose.

*Mediastinaltumor, der bei Röntgenbehandlung schnell verschwindet, dafür aber von einem generellen leukotischen Krankheitsbild abgelöst wird, das binnen kurzem den Tod zur Folge hat.*

c. Lymphknotentumoren vom Typus des Lymphosarkoms, in ein Krankheitsbild vom Typus der lymphatischen Leukose übergehend.

Der oben beschriebene *Fall 64* bietet nicht nur ein Beispiel für eine Mediastinalgeschwulst bei lymphatischer Leukose, sondern auch für einen Zustand, bei dem man einen primären(?) Tumor im Mediastinum mit spät auftretendem klinischem Bild einer lymphatischen Leukose nachweisen konnte.

Ähnliche Krankheitsabläufe bei lymphatischen Drüsenumoren mit anderer Lokalisation als im Mediastinum können ebenfalls zu einem Krankheitsbilde von lymphatisch-leukotischem Typus unter gleichartigen Bedingungen führen. Wie in der Einführung (S. 17) erwähnt wurde, kommt man hier auf

die Frage der sog. *assoziierten Hämoblastosen* nach AHLSTRÖM, APITZ, RÖSSLE u. a. und ihrer Bedeutung für die Ätiologie der Leukose; sie bilden ein wichtiges Argument für die Theorie vom neoplastischen Charakter der Krankheit. In erster Linie gilt es klarzustellen, ob lymphatische Leukose und Lymphosarkom etwas Gemeinsames haben.

KUNDRAT und PALTAUF isolierten den Begriff des Lymphosarkoms. Der erstere stellt das Lymphosarkom als eine lymphatische Hyperplasie ausgesprochen bösartigen Charakters dar, die dazu führt, dass die Lymphosarkomzellen des angegriffenen Lymphknotensystems die Kapsel der Lymphfollikel durchbrechen und sich längs den Lymphbahnen ausbreiten. RIBBERTS Untersuchungen führen aber zu einer etwas abweichenden Auffassung; sie haben nämlich nichts feststellen können, was auf eine Hyperplasie der Lymphknoten schliessen liesse, vielmehr deuten seine Befunde auf eine selbständige Metastasierung der lymphatischen Zellen mit Verdrängung des normalen Parenchyms aus den Lymphknoten, in denen sich die metastasierenden Zellen ansiedeln. Die RIBBERTSchen Befunde werden von GOHN und ROMAN bestätigt. Diese Forscher sind der Ansicht, dass es sich bei dem Lymphosarkom nicht um Hyperplasie, sondern um eine *echte maligne Geschulstbildung im lymphatischen Apparat* handelt (zit. nach LANDAU, 1929).

Wie schon erwähnt (S. 17), ist die moderne Forschung ziemlich allgemein der Auffassung, dass die Leukose eine neoplastisch bedingte Krankheit ist. Dementsprechend hat man Vergleiche zwischen Lymphosarkom und lymphatischer Leukose angestellt; man hat nämlich Fälle nachweisen können, die Übergänge zwischen beiden Krankheitsformen bilden.

Schon im Jahre 1882 beschrieb SENATOR eine sog. „Pseudoleukämie“, die in lymphatische Leukose überging (zit. nach LANDAU).

In den letzten Jahrzehnten sind mehrere Fälle von Lymphosarkomen mit einem terminalen Blutbild wie bei der Leukose beschrieben worden, so von EVANS und LEUCUTIA (1926), BORCHARD (1927), LANDAU (1929); von grossem Interesse ist auch

AHLSTRÖMS (1938) Fall, bei dem sich ein örtliches Reticulumzellensarkom mit dem Bilde einer generellen lymphatischen Leukose kombinierte. Derselbe Verfasser hat auch 6 Fälle beschrieben (1941), die eine Kombination von Reticulumzellensarkom und Retikuloze darstellen, ein Zustand, der unbestreitbar eine bestechende Parallelität mit den Fällen von der Kombination Lymphosarkom—lymphatische Leukose zeigt.

In dem Fall von LEUCUTIA und EVANS handelte es sich um Röntgenbehandlung eines Lymphosarkoms, nach der sich der Krankheitsverlauf wie eine typische Leukose entwickelte. Dasselbe gilt von dem Falle LANDAUS. Die erstgenannten Autoren vertreten die Auffassung, dass, wenn ein Patient mit Lymphosarkom genügend lange am Leben erhalten werden kann, das Lymphosarkom in lymphatische Leukose übergeht. Einen ähnlichen Gedankengang äussert auch ÅKERRÉN (1932) im Anschluss an die Beschreibung zweier Fälle, die beide 4jährige Patienten betrafen.

Der folgende Fall hat viel mit diesen beschriebenen Fällen von kombiniertem Lymphosarkom und lymphatischer Leukose gemeinsam.

*Fall 129.<sup>1</sup> 10jähr. Mädchen mit Lymphosarkom.*

Die Pat. kam am 25.5.1936 wegen Drüsenschwellung hinter dem linken Ohr ins Krankenhaus. Bei der Krankenhausaufnahme stellte man ausserdem 2 etwa bohngrosse Lymphknoten hinter dem linken Kieferwinkel fest. Ferner hatte die Patientin eine Anschwellung des linken Fussgelenks und einen SR-Wert von 88 mm/1 Stde. (nach Westergren). Die Temperatur war subfebril. Ausser einem basalen systolischen Geräusch über dem Herzen kein Befund von Interesse. Keine Leber- oder Milzvergrösserung. Das Blutbild zeigte eine leichte Sekundäranämie und mässige Leukopenie, doch nichts, was auf eine Leukose schliessen liess (siehe Abb. 12).

Der palpable Lymphknoten wurde exzidiert und mikroskopisch von Professor F. HENSCHEN, Stockholm, untersucht. Diagnose: „Lymphosarkom“.

<sup>1</sup> Dem Chefarzt der Med. Abt. des Krankenhauses Eskilstuna, Med. Dr. E. BERGMAN danke ich für die Liebenswürdigkeit, mir diesen Fall zur Verfügung gestellt zu haben.

Später trat eine ähnliche Lymphknotenschwellung hinter dem rechten Ohr auf. Auch dieser Lymphknoten wurde exzidiert und mikroskopisch von Med. Dr. BEHRING, Västerås, untersucht. Es wurden folgende Veränderungen festgestellt: „Die normale Struktur des Lymphknotens ist völlig zerstört und es bietet sich das Bild eines diffus proliferierenden mitotischen Lymphoidzellenparenchyms. Diese histologischen Bilder lassen sich an und für sich gut mit der Diagnose eines Lymphosarkoms in Einklang bringen, wenn auch die Proliferation hinsichtlich der Drüsenkapsel kaum die aggressive Natur zeigt, die dem Lymphosarkom das Gepräge zu geben pflegt. Auch der verhältnismässig schleppende Krankheitsverlauf ist wohl weniger charakteristisch für die meist schnell verlaufenden Lymphosarkome, und eine pseudoleukämische Affektion ist daher wohl kaum ganz ausgeschlossen. Es ist wohl anzunehmen, dass lymphatische Leukämie nach dem Blutbilde ausgeschlossen werden konnte.“

Diese letztere Untersuchung wurde am 4.9. ausgeführt, und wie aus Abb. 12 ersichtlich ist, trug das Blutbild damals nicht den Charakter einer lymphatischen Leukose.

Die Patientin wurde am 4.11. aus dem Krankenhaus entlassen und verstarb zu Hause am 8.11.1936.

Das Blutbild, das also von besonderem Interesse ist, zeigt anfangs, wie schon gesagt, keine Veränderungen, die direkt auf einen spezifischen Vorgang schliessen lassen. Im weiteren Gang der Krankheit, während die Patientin mit Röntgenbestrahlung der geschwollenen Lymphknoten behandelt wird, steigt der Prozentsatz mononukleärer Zellelemente, vor allem aus kleinen Lymphocyten bestehend, immer mehr an, von 47 auf 63—63—94 %. Die Gesamtleukocytenzahl bleibt dagegen niedrig oder normal. Die Anämie wird inzwischen immer markanter, so dass der Hb-Wert schliesslich 42 ist.

Dieser Fall, ebenso wie möglicherweise in gewissem Ausmass auch der vorige (Fall 64), zeigt also, wie Lymphknotentumoren vom Typus der Lymphosarkome nach Röntgenbehandlung zu einem leukotischen Terminalstadium führen können. Ob solche Zustände, die ursprünglich unter dem Bilde isolierter Tumoren auftreten, wirklich etwas mit Leukose zu tun haben, lässt sich erörtern; das klinische — und offenbar auch das pathologisch-anatomische — Bild aber gleicht der Leukose ungemein. Offenbar ist der fragliche Zustand auch nicht so selten, wie man vielleicht meint, da in den letzten Jahren von



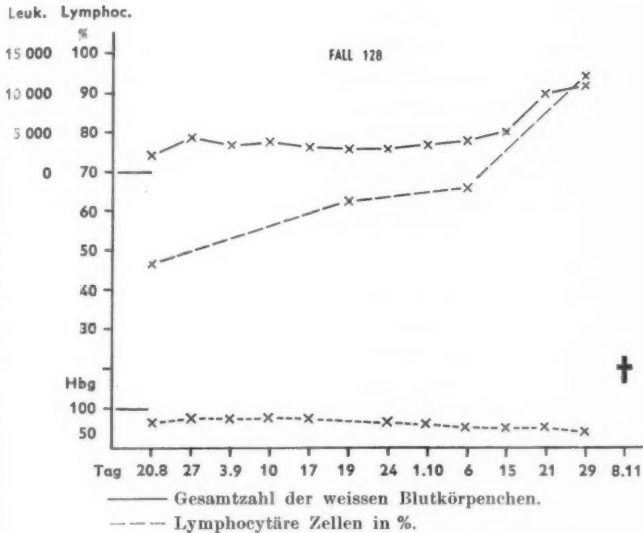


Abb. 12. Lymphosarkom mit terminalem lymphat.-leukot. Blutbild.

verschiedenen Seiten recht zahlreiche Fälle mitgeteilt worden sind. Anderen Autoren mit grosser hämatologischer Erfahrung erscheint der Zustand jedoch selten; so schreibt SCHULTEN (1936): „Sehr selten beobachtet man aber Fälle, die pathologisch-anatomisch das Bild der Lymphosarkomatose darbieten, ein ausgesprochenes Blutbild der lymphatischen Leukämie (GLOOR, GORLITZER, STERNBERG).“

#### d. Zusammenfassung.

1. Der Verf. bespricht das Vorhandensein von Lymphknotenschwellungen und mikroskopisch nachweisbaren leukotischen Veränderungen der Lymphknoten und weist darauf hin, dass die Lymphknotenschwellung bisweilen vor allem bei akuter Leukose fehlen kann und dass sich in probeexzidierten Lymphknoten nicht immer typische leukotische Veränderungen nachweisen lassen.

2. Nach den Anamnesen der Fälle des hier vorgelegten Materials war eine Lymphknotenschwellung unter den Symptomen, die den Patienten zum Arzt geführt hatten, in 24,4 ( $\pm 4,7$ ) % der lymphatischen und 10,3 ( $\pm 5,6$ ) % der myeloischen Leukosen angegeben worden.

3. Bei der Krankenhausaufnahme ist laut den Krankenblättern die Lymphknotenschwellung in noch mehr Fällen sowohl der lymphatischen, 87,8 ( $\pm 3,6$ ) %, als der myeloischen, 75,9 ( $\pm 7,9$ ) %, Leukosen verzeichnet worden.

4. Im voll entwickelten Stadium der Krankheit schliesslich sind Lymphknotenvergrösserungen in noch mehr Fällen verzeichnet, und zwar in 92,7 ( $\pm 2,9$ ) % der lymphatischen und 82,8 ( $\pm 7,0$ ) % der myeloischen Leukosen.

5. Der Verf. beschreibt eine klinisch, hämatologisch und autoptisch verifizierte akute myeloische Leukose eines 9 Mon. alten Knaben, bei dem ein im früheren Krankheitsverlauf probeexzidiert Lymphknoten kein spezifisches histologisches Bild dargeboten hatte.

6. Ferner wird eine ebenfalls klinisch, hämatologisch und autoptisch verifizierte akute lymphatische Leukose eines 11jährigen Knaben beschrieben, bei dem ebenfalls ein in einem früheren Krankheitsstadium probeexzidiert Lymphknoten kein histologisches Bild gezeigt hatte, das als typisch angesprochen werden könnte.

7. Die Lymphknoten des Mediastinums sowie Thymusschwellung lassen sich speziell bei lymphatischer Leukose bisweilen mehr oder weniger deutlich röntgenologisch nachweisen. Der Verf. referiert die Erfahrungen COOKES und anderer Autoren betreffs dieser Frage, unter besonderer Berücksichtigung der Fälle von lymphatischem Mediastinaltumor, die speziell nach Röntgenbehandlung terminal das Bild einer typischen lymphatischen Leukose hervorrufen.

8. Übersicht über 34 Fälle von Leukose, deren Lungen röntgenologisch untersucht worden sind. Bei fast der Hälfte der Fälle, 40,0 ( $\pm 8,6$ ) %, wurden völlig normale Thoraxbefunde erhoben. Die übrigen Fälle zeigten mediastinale und

intrapulmonale Veränderungen, gewöhnlich von ziemlich uncharakteristischer Art.

9. Ein Fall (Nr. 64) bot jedoch ein Bild, das als ein *voll entwickelter mediastinaler Lymphknotentumor* betrachtet werden kann. Die Geschwulst verursachte Atembeschwerden. Das Blutbild war lange uncharakteristisch, *nahm aber nach Röntgenbestrahlung des Mediastinums den Charakter des Blutbildes einer lymphatischen Leukose an*, während gleichzeitig die Atmungsbeschwerden und der Mediastinaltumor verschwanden. Die Sektion erhob die für lymphatische Leukose typischen pathologisch-anatomischen Befunde.

10. Die Frage nach dem *Zusammenhang zwischen Lymphosarkom und lymphatischer Leukose* wird erörtert und durch einen Fall beleuchtet: ein 10jähriges Mädchen bekommt Röntgenbehandlung wegen eines Lymphosarkoms (pathol.-histologische Diagnose); *im Endstadium der Krankheit nahm das Blutbild (wie in LANDAUS Fall) das Gepräge der lymphatischen Leukose an.*

11. Es wird auf die Parallelität der beiden letzten Fälle hingewiesen: *nach Röntgenbestrahlung eines Lymphknotentumors entwickelt sich das Bild einer lymphatischen Leukose.*

#### E. Milz- und Lebervergrößerung.

Beim gesunden Menschen rechnen wir nicht damit, die Milz palpieren zu können. Ausnahmen bilden diesbezüglich die Neugeborenen, bei denen nach einer kürzlich von ÅKERRÉN (1942) veröffentlichten Untersuchung die Milz in 77 % (von 117 Fällen) palpabel ist, und zwar vor allem am dritten Lebenstage, worauf das Symptom allmählich verschwindet (Observation 7 Tage).

Die Milzschwellung ist eines der wichtigsten Symptome bei Leukose. Eine palpable Milz dürfte gerade der klinische Befund sein, der neben der Lymphknotenschwellung den Verdacht des Arztes erweckt, vor einem Fall von Leukose zu stehen. Es fragt sich nun, ob das Fehlen einer palpablen

Milz den Verdacht auf Leukose zu entkräften vermag. NAE-GELI schreibt hierzu: „Die *Milz* ist fast immer vergrössert, zumeist auch palpabel, doch gewöhnlich nur mässig gross. Bedeutende Milztumoren bilden die Ausnahmen; *eher fehlt mitunter klinisch eine Milzvergrösserung für einige Zeit.*“ Derselben Auffassung begegnet man allgemein in der Literatur (WILLI, FORKNER u. a.). Das Fehlen der Milzvergrösserung wie anderer für die Leukose charakteristischer Organveränderungen ist im Grunde gar nicht überraschend: „Wegen der Kürze der Krankheit sind die Organveränderungen aber meist klinisch viel weniger ausgeprägt. So fehlt vielfach die nachweisbare Milz-, Leber- und Lymphdrüsenvergrösserung“ (SCHULTEN, 1942).

In meinem Material fehlt, wie unten gezeigt werden soll, die Milzvergrösserung in einer Anzahl von Fällen. Zum Teil liegt das daran, dass mehrere von diesen Fällen gerade einen sehr stürmischen Verlauf nahmen, ferner aber auch daran, dass sie nur begrenzte Zeit beobachtet worden sind. Man kann unter diesen letztgenannten Umständen damit rechnen, dass die Observation mit einem Stadium der Krankheit zusammengefallen ist, während dessen die Splenomegalie nicht nachweisbar oder noch nicht zur Entwicklung gekommen war. Dies steht im Einklang mit WILLIS Hinweis, dass sich nämlich die Grösse der Milz von heute auf morgen verändern könne. Das Fehlen einer nachgewiesenen Milzvergrösserung in den rasch verlaufenen Fällen scheint anzudeuten, dass dieses Symptom nicht immer früh auftritt, soweit nicht die Milz, wie LUBAERSCH meint — ohne sich jedoch der Neoplasie-Hypothese anzuschliessen —, in manchen Fällen eine Art leukotischer Primärtumor sein kann.

Wie die statistische Untersuchung meines Materials (siehe Tab. 10 und Abb. 14) ergibt, konnte eine Milzvergrösserung bei der ersten Krankenhausuntersuchung des Patienten in 55 von 82 ( $67,1 \pm 5,2$ ) % *lymphatischen* und in 21 von 29 ( $72,4 \pm 8,3$ ) % *myeloischen* nachgewiesen werden. In der weiteren Entwicklung der Krankheit trat das Symptom bei noch anderen Fällen auf, so dass eine palpable Milz bei  $80,5 (\pm 4,4)$  % der

lymphatischen und bei 82,8 ( $\pm 7,0$ ) % der myeloischen Leukosen verzeichnet ist.

Wie diese Zahlen ausweisen, kann das Symptom der Milzvergrößerung in 20—30 % der Leukosen ausbleiben oder wenigstens ist die Milz nicht palpabel. (Perkutorisch und röntgenologisch dürfte man die Vergrößerung wohl in vielen Fällen feststellen können.)

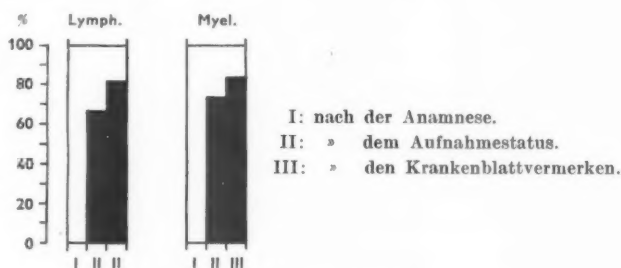


Abb. 14. Milzvergrößerung.

Ebenso wie die Milzvergrößerung ist die Lebervergrößerung ein Hauptsymptom der Leukose. Nach VIRCHOW soll bei der Leukose eine krankhafte Veränderung der Leber nur in Ausnahmefällen fehlen.

Die Beurteilung des Symptoms der Lebervergrößerung ist bei einer kindlichen Klientel ziemlich schwierig, da eine palpable Leber bei Kindern nicht immer gleichbedeutend mit einer Lebervergrößerung ist. O. BOSSERT (1931) schreibt hierüber: „Bei Säuglingen wird der untere Leberrand normalerweise 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen wahrgenommen, bei älteren Kindern dürfte die eben noch mögliche Palpation das normale sein, wie systematische Untersuchungen von ZAMKIN in jüngster Zeit wieder bestätigt haben.“

Die Lebervergrößerung kann also ein sehr unsicheres Kriterium auf Kinderleukose sein, wenigstens wenn man eine solche als mit palpabler Leber gleichbedeutend ansieht. Wichtiger dürfte es sein, ob man eine verstärkte Konsistenz der palpablen Leber feststellen kann.

Obwohl das Symptom der Lebervergrößerung aus vielen Gründen ziemlich schlecht zu bewerten ist, dürfte es doch von Interesse sein zu untersuchen, wie oft es nach den Krankengeschichten meines Materials vorgelegen hat.

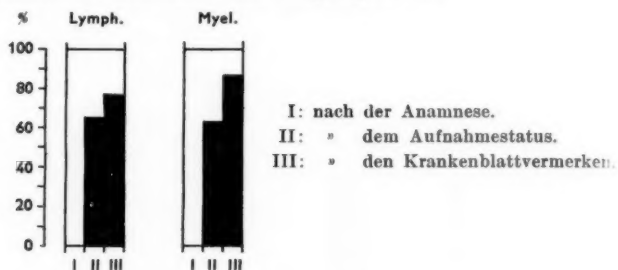


Abb. 15. Lebervergrößerung.

Aus Tab. 10 und Abb. 15 geht hervor, dass die Leber etwa eben so oft palpabel war wie die Milz, und zwar

bei der Krankenhausaufnahme in  $65,9 (\pm 5,2) \%$  (54 von 82 Fällen) *lymphatischen* und in  $62,1 (\pm 9,0) \%$  (18 von 29 Fällen) *myeloischen Leukosen*;

im späteren Verlauf der Krankheit in  $75,6 (\pm 4,7) \%$  *lymphatischen* und in  $86,2 (\pm 6,4) \%$  *myeloischen Leukosen*.

Die Lebervergrößerung findet man also, soweit aus dieser Untersuchung zu ersehen ist, bei den lymphatischen Leukosen des Kindesalters ebenso oft wie bei den myeloischen.

Wie schon erwähnt (S. 77), überrascht es, dass man praktisch niemals Symptome sieht, die eine Leberfunktionsschädigung anzeigen; jedenfalls keine solchen markanten Grades. NÄGELI führt dies als Argument gegen die Auffassung von der Leukose als einer neoplastischen Erscheinung ins Feld: „Endlich spricht das *Intaktbleiben* der *Funktion lebenswichtiger Organe* trotz enormer leukämischer Infiltration gegen Tumor.“

Zusammenfassend lässt sich feststellen: *Lebervergrößerung und Milzvergrößerung können in mehreren Fällen fehlen — wenigstens so, dass Leber und Milz nicht palpabel sind; in*

*Anfangsstadium der Krankheit fehlten diese Symptome bei etwa 30 %, im fortgeschrittenen Stadium bei etwa 20 % unserer kindlichen Leukosen.*

#### F. Urogenitalsymptome bei Leukose.

Die bisher behandelten klinischen Symptome gehören zu den Kardinalerscheinungen bei Leukose. Doch ist das Krankheitsbild damit noch keineswegs vollständig. Nicht weniger wichtig sind die Erscheinungen, die nachstehend beschrieben werden sollen. Viele von diesen lassen sich ohne spezielle Untersuchungsmethoden nicht immer feststellen. Da solche Untersuchungen an den Fällen meines Materials nicht regelmässig ausgeführt worden sind, muss ich auf eine lückenlose statistische Bearbeitung verzichten. Indessen hoffe ich, dass dies den Wert der Darstellung nicht nennenswert beeinträchtigen wird. Die Schilderung der Symptome dürfte doch dem klinischen Bilde einigermassen Relief verleihen.

*Zu diesen Symptomen gehören die Erscheinungen seitens der Urogenitalorgane.*

Ebenso wie in anderem Organparenchym treten oft Infiltrate auch in den Nieren, in Eierstöcken, Hoden und Corpora cavernosa auf.

Die ältesten Beschreibungen solcher Infiltrate stammen aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts (VIRCHOW, CRAIGIE u. a.).<sup>1</sup> Die Veränderungen gelten für sehr häufig und sind von mehreren Autoren u. a. von FABIAN (1912), und, nach FORKNER, von WEBER (1919) ausführlich beschrieben worden.

1924 verzeichneten LOCKE und MINOT Hämaturie in 15 % von 110 chronischen myeloischen Leukosen und in 20 % von 80 chronischen lymphatischen Leukosen; in 8 % war das Symptom sehr hervorstechend und mit starken Schmerzen und vergrösserten intraabdominalen Lymphknoten verbunden. Nach Röntgenbehandlung gingen die Symptome zurück.

<sup>1</sup> In den ausführlichen Überblick über das ältere Schrifttum zur Leukoseforschung gibt eine Arbeit von BIESIADECKI: „Leukämische Tumoren der Haut und des Darmes mit einigen Bemerkungen über den leukämischen Prozess selbst.“ Med. Jahrbücher, Wien, 3: 233, 1876.

STIG BJÖRKMAN (1930) sah abnorme Nierenfunktion bei chronischen Leukosen.

WHITE und BURNS (1932) beschreiben einen 3 Wochen alten Säugling, der mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine angeborene lymphatische Leukose hatte (schon am 4. Lebenstage zeigten sich die Anfangserscheinungen in Form von Hautblutungen). Unter den Symptomen wurde auch der Befund *palpabler Nieren* erhoben, die sich histologisch als sehr stark mit lymphoblastischem Gewebe durchsetzt erwiesen.

WILLIS' Fall IX, ein 3jähriges Mädchen, hatte riesige leukotische Nierentumoren. Im Verhältnis zu den mächtigen anatomischen Nierenveränderungen waren die Veränderungen im Harn relativ geringfügig; ein wenig herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit, kein erhöhter Rest-N-Spiegel, mässige Albumin- und Hämaturie.

In meinem Material findet sich ebenfalls ein Fall mit grossen leukotischen Nieren.

Fall 2. 9 Mon. altes Mädchen mit akuter lymphatischer Leukose. Neben Hautblutungen, multiplen Lymphknotenvergrösserungen und Hepatosplenomegalie war das Symptomenbild durch Parotisschwellung und *grosse palpable Nieren* beherrscht: „In der rechten Flanke tastet man unter der Leber eine fast hühnereigrosse Resistenz, die in der Flanke verschwindet und wenigstens vorn gut vom unteren Leberrande abgegrenzt ist. Ganz unten in der linken Fossa iliaca eine wenigstens taubeneigrosse rundliche Resistenz etwa von derselben Konsistenz wie die oben beschriebene.“ Der Palpationsbefund wurde unverändert auch in der Folge erhoben. — Die *Urinprobe* zeigte trotz dieser Veränderungen weder Eiweiss noch pathologisches Sediment.

*Blutstatus:*

Hb	höchstens	40	mindestens	21
Erythr.	"	2 020 000	"	1 490 000
Leukoc.	"	380 000	"	1 900
Lymphoc.	"	79 %	"	56 %
Thromboc.	112 500.			

*Obduktion:* Mikr. Untersuchung: „In den Nieren erweist sich das makroskopisch graue Gewebe als mächtige Zellinfiltrate mit Lymphocyten als vorherrschendem Element.“ (Prof. E. SJÖVALL.)



Tabelle 15 a.

- = neg. Befund. (+) = schwach pos. Befund. + = pos. Befund.

Fall Nr.	Alb.	Erythr.	Weisse Blkr.	Cyl.	Fall Nr.	Alb.	Erythr.	Weisse Blkr.	Cyl.	Fall Nr.	Alb.	Erythr.	Weisse Blkr.	Cyl.
<i>Harnbefunde bei lymphatischen Leukosen.</i>														
1	-	-	-	-	44	(+)	-	-	-	90	-	-	-	-
2	-	-	-	-	46	-	-	-	-	91	(+)	-	+	-
3	+	+	-	+	51	-	-	-	-	92	-	-	-	-
5	-	-	-	-	53	-	-	-	-	98	-	-	-	-
8	-	-	-	-	54	-	-	-	-	99	-	-	-	-
9	-	-	-	-	55	-	-	-	-	101	-	-	-	-
13	-	-	-	-	57	-	-	-	-	102	+	+	+	-
14	-	+	-	-	60	-	-	-	-	103	-	-	-	-
16	(+)	-	+	+	61	-	-	-	-	104	-	-	-	-
18	-	-	-	-	62	-	-	-	-	105	-	-	-	-
19	+	-	-	-	63	+	+	-	+	106	+	+	+	+
20	-	-	-	-	64	-	-	-	-	111	-	-	-	-
22	-	-	-	-	65	(+)	-	-	-	112	+	-	+	-
23	-	-	-	-	70	-	-	-	-	113	-	+	+	-
25	-	-	-	-	72	-	-	-	-	114	-	-	-	-
26	-	-	+	-	73	-	-	-	-	116	-	-	-	-
27	-	-	-	-	75	-	-	-	-	119	(+)	-	+	-
28	-	-	-	-	76	-	-	-	-	120	-	-	-	-
29	-	-	-	-	78	-	-	-	-	124	-	-	-	-
33	-	-	-	-	79	-	-	-	-	125	-	-	-	-
34	-	-	-	-	81	-	-	-	-	126	-	-	-	-
36	(+)	-	+	-	82	-	-	-	-	129	-	-	-	-
37	-	-	-	-	85	-	-	-	-	137	-	-	-	-
43	-	-	-	-	87	-	-	-	-					
<i>Harnbefunde bei myeloischen Leukosen.</i>														
10	-	-	-	-	49	-	-	-	-	115	-	-	-	-
11	-	-	-	-	59	-	-	-	-	117	-	-	-	-
12	-	-	-	-	66	-	-	-	-	118	-	-	-	-
15	-	-	-	-	69	-	-	+	-	121	-	-	-	-
17	+	+	-	+	74	-	-	-	-	123	-	-	-	-
21	-	-	-	-	84	-	-	-	-	127	(+)	-	-	-
30	-	-	-	-	100	(+)	-	-	-	136	-	-	-	-
42	-	-	-	-	109	-	-	-	-					
45	-	-	-	-	110	-	-	-	-					

*Der Fall zeigt also bedeutende mikroskopische Nierenveränderungen ohne Harnveränderungen.*

Die routinemässig in meinem Material wenigstens bei der ersten Untersuchung im Krankenhaus ermittelten Harnbefunde betrafen Albumin, Zucker und Sediment. In diesem Zusammenhang richtet sich das Hauptinteresse auf die Eiweiss- und die Sedimentprobe. (In keinem meiner Fälle wurde Zucker im Harn gefunden.)

Wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, wiesen verhältnismässig wenige Fälle Albuminurie, Hämaturie, Pyurie und Cylindrurie auf. Es erhebt sich hier die Frage: sind diese Veränderungen direkt durch die Leukose bedingt? Bekanntlich hat die kindliche Leukose einen ausgesprochen akuten Charakter und ist oft mit Symptomen einer akuten Infektionskrankheit kombiniert, so dass es leicht denkbar wäre, dass durch die Infektion leicht eine Harnwegsreizung entstehen kann. Diese Annahme liegt um so näher, als Harnveränderungen trotz des so allgemeinen Vorkommens leukotischer Nierenveränderungen relativ selten sind. Dies erhellt aus dem früher in diesem Kapitel Gesagten sowie aus der Übersicht über das Sektionsmaterial auf S. 19.

*Tabelle 15 b.*

Die Frequenz der Veränderungen im Harn bei Leukose.

Form der Leukose	Gesamtzahl und rel. Anzahl d. Fälle $\pm$ mittl. Fehler; $P \pm \varepsilon(p)$			
	Albuminurie	Hämaturie	Pyurie	Cylindrurie
Lymph. Leuk., 71 Fälle	12 Fälle 16,9 ( $\pm 4,5$ ) %	6 Fälle 8,5 ( $\pm 3,3$ ) %	9 Fälle 12,7 ( $\pm 4,0$ ) %	4 Fälle 5,6 ( $\pm 2,7$ ) %
Myel. Leuk., 25 Fälle	3 Fälle 12,0 ( $\pm 6,5$ ) %	1 Fall 4,0 ( $\pm 1,9$ ) %	1 Fall 4,0 ( $\pm 1,9$ ) %	1 Fall 4,0 ( $\pm 1,9$ ) %

Überhaupt sind also Veränderungen im Harn nur bei einer ziemlich kleinen Anzahl von Fällen festgestellt worden, und zwar

bei den lymphatischen Leuk. in 14 Fällen, d. h. 19,7 ( $\pm 4,6$ ) % und  
 » » myeloischen » » 4 » » 16,0 ( $\pm 7,8$ ) %.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigten Albuminurie 16,9 ( $\pm 4,5$ ) % der lymphatischen und 12,0 ( $\pm 6,5$ ) % der myeloischen Leukosen; mehr oder minder hervortretende Hämaturie 8,5 ( $\pm 3,3$ ) % bzw. 4,0 ( $\pm 1,9$ ) %; mehr oder minder hervortretende Pyurie 12,7 ( $\pm 4,0$ ) % bzw. 4,0 ( $\pm 1,9$ ) % und Cylinderurie 5,6 ( $\pm 2,7$ ) % bzw. 4,0 ( $\pm 1,9$ ) %.

Es ist wenig wahrscheinlich, dass die Harnveränderungen in diesen Fällen direkt durch die Leukose bedingt waren. Die Bedeutung akzidenteller Faktoren für die Entstehung von Veränderungen im Harn lässt sich stets schlecht ausschalten; denn akute Infektionen gesellen sich so gut wie unausbleiblich zu den Leukosen; es scheint auch natürlicher, dass die fraglichen Harnveränderungen — Albuminurie, rote und weisse Blutkörperchen sowie Cylinder im Sediment — gerade mit ihnen zusammenhängen.

In Fall 16, der einen 11jährigen Knaben mit lymphatischer Leukose betraf, trat im Verlauf der Leukose ein Erysipelas faciei auf und im Zusammenhang damit wurde eine leichte Albuminurie festgestellt sowie körnige Cylinder im Sediment; mit dem Verschwinden des Erysipels besserten sich auch die Harnbefunde, und zwar trotzdem man bei der postmortalen Untersuchung eine leukotische Infiltration im Nierenparenchym feststellen konnte (siehe die folgende Übersicht).

Die nachstehende Übersicht gibt ein Bild von der Beziehung zwischen klinischen Symptomen und leukotischen Infiltraten in den Nieren.

Fall Nr.	Diagnose	Urolog. Symptome	Pathol.-anat. Nierenbefunde
2	Lymphat. L.	0	Mächtige Zellinfiltrate in den Nieren mit Lymphocyten als dominierendem Zellelement.
9	»	0	Leukäm. Infiltration im perihilären Bindegewebe der Nieren.
11	Myel. L.	0	Oxydasepositive Zellinfiltrate in den Nieren.

Fall Nr.	Diagnose	Urolog. Symptome	Pathol.-anat. Nierenbefunde
12	Myel. L.	0	In den Nieren interstitielle Infiltrate wie bei Leukämie.
16	Lymphat. L. + Erysipelas faciei	Albumin. Im Sed. spärl. weisse Blkr. und Epithel.	Starke leukämische Infiltrate besonders um die geraden Nierenkanälchen.
17	Myel. L.	Hämaturie + Albuminurie	Charakteristische Infiltration in der Übergangszone zwischen Mark und Rinde.
19	Lymphat. L.	0	Mächtige leukämische Infiltration zwischen den Nierenkanälchen in die Glomeruli.
22	"	0	Die Nieren wiegen zusammen 270 g. Sie sind sehr blass, in der Schnittfläche buttergelb. Zahlreiche kleine Blutungen im Nierenmark. Mikr. bemerkt man zahlreiche leukämische Herde in Niere, Milz und Knochenmark.
26	"	0	Die Nieren zeigen eine äusserst starke und die Leukämie kennzeichnende Infiltration mit Lymphocyten.
28	"	0	Leukämische Infiltrate in den Nieren.
29	"	0	Extrem massive Zellinfiltrate in den Nieren, sowohl in Mark als auch Rinde und in Verbindung mit ausgedehnten Blutungen.
30	Myel. L.	0	Die Nieren zeigen eine dichte und für Leukämie kennzeichnende Durchwachsung mit einem gleichförmig aus ziemlich grossen Zellen mit reichl. Protoplasma und rundlichem Kern aufgebauten Gewebe. Bei der Oxydasereaktion nehmen diese Zellen eine stark dunkelblaue Farbe an.
34	Lymphat. L.	0	Kleinere Infiltrate in der Nierenrinde.
53	"	0	Die ganze Nierensubstanz zeigt Infiltrate aus kleinen rundlichen Zellen mit kleinem Protoplasma-körper.
57	"	0	„Infiltrationes leucaemicæ renum.“

Fall Nr.	Diagnose	Urolog. Symptome	Pathol.-anat. Nierenbefunde
59	Myel. L.	0	In der Nierenrinde zwischen Glomeruli und Kanälchen sehr zahlreiche grosse Zellinfiltrate. Diese bestehen teils aus grossen runden oder polymorphen Zellen mit runden oder eingebuchteten Kernen, teils, wenn auch in geringer Menge, aus polynukleären Leukocyten, sowie aus Erythroblasten und Erythrocyten; keine Lymphocyten. Glomeruli und Kanalepithel normal. In der Marksubstanz sind Kanälchen und Interstitien normal, abgesehen von kleinen Verbänden grosser Zellen mit runden oder eingebuchteten Kernen, die den Zellen des Rindeninfiltrats gleichen. Die Zellen sind oxydasepositiv.
62	Lymphat. L.	0	In den Nieren spärliche Infiltrate grösserer und kleinerer Lymphocyten.
63	"	Albuminurie + starke Hämaturie.	„Infiltratio lymphatica organorum omnium.“
64	"	0	„Infiltratio lymphatica renum.“
70	"	0	Niereninfiltrate.
78	"	0	Zahlreiche kleine konfluierende Infiltrate in den Nieren.
87	"	0	Nieren: 200 g, sehr gross, bis zur Lin. innominata hinabreichend, von grauer Grundfarbe, doch stark gesprenkelt, mit Blutungen übersät.
92	"	Keine Albuminurie, doch im Sediment zahlreicherote Blkr. in einer Probe und zahlreiche weisse in einer anderen; keine Cylinder.	Die Nieren zeigen eine äusserst starke diffuse Rundzelleninfiltration, besonders in der Rinde. Hier auch zahlreiche kleinere Blutungen. Glomeruli frei von nennenswerten Veränderungen. Die Tubuli contorti sind der Sitz einer starken feintropfigen Degeneration; sie enthalten oft rote Blutkörperchen und scheinen mit frischem Hämoglobin durchtränkt zu sein. Hier und dort ausserdem mit Hämosiderin.

Fall Nr.	Diagnose	Urolog. Symptome	Pathol.-anat. Nierenbefunde
102	Lymphat. L.	Bei der Krankenhausaufnahme makr. blutiger Harn; 3 Tage nach der Aufnahme und später keine, nicht einmal mikr. Blutuntermischung; in einer Probe $\frac{1}{2}$ ‰ Eiweiss; sonst eiweissfrei.	Die Nieren wiegen 159 g. Sie sind stark vergrössert, blass. Die normale Zeichnung ist völlig verschwunden und es ist keine scharfe Grenze zwischen Rinde und Mark zu erkennen. Die Schnittfläche ist sehr blass.
113	"	Bei vereinzelten Untersuchungen einige rote Blkr. im Sediment. Kein Eiweiss.	Reichl. Lymphocyteninfiltrate in der Nierenrinde, auch an den Glomeruli und in diesen; Desquamation des Tubuliepithels.

Ein Symptom, das bei meinen Fällen sporadisch verzeichnet wird, ist eine starke Sedimentierung von Salzen, zweifellos *Uraten*, im Harn. Dies steht im Einklang mit lange bekannten Tatsachen: „Fast immer findet man in ihm Harnsäure aus dem vermehrten Zellerfall in einer Quantität, dass sie schon beim Abkühlen als dickes Ziegelmehlsediment ausfällt“ (SCHULTEN, 1942).

Die Übersicht auf S. 121 zeigt 25 Fälle von Leukose (lymphatischer sowohl als myeloischer). Unter diesen sind Harnveränderungen in Form von Eiweiss, roten oder weissen Blutkörperchen, Cylindern in 6 Fällen, d. h. 24 ( $\pm 8,6$ ) %, festgestellt worden. *Es ist hier erstaunlich zu sehen, dass trotz der gewöhnlich sehr ausgeprägten Nierenveränderungen nur in so wenigen Fällen Harnsymptome zu verzeichnen waren. Der Befund steht im Einklang mit den einleitend erwähnten leukotischen Organveränderungen, welche die Funktion des angegriffenen Organs so wenig stören.*

Leider gibt mein Material keine Aufschlüsse über den *Reststickstoff* bei Leukose. Es sind mehrere Ursachen der Veränderungen im Harn bei Leukose denkbar: *hämorrhagische Diathese mit Blutungen aus den Schleimhäuten der Harnwege; Infiltrate in Nieren, Ureteren oder Harnblase; komplizierende*

*Nephritis oder Cystopyelitis.* Die letztgenannte Ursache von Harnveränderungen dürfte, wie bereits gesagt, bei der Kinderleukose selten ausgeschlossen werden können, da der Verlauf der Hauptkrankheit durch so zahlreiche akzidentelle Faktoren, vor allem vielleicht Sekundärinfektionen, beeinflusst wird.

*Genitalsymptome bei Leukose.* Ein im Schrifttum bisweilen erwähntes Symptom seitens der Genitalien ist *Priapismus*. Dieses Symptom ist ebenso wie andere Erscheinungen seitens der Genitalien in meinem Material nicht vertreten. Klinisch sind etwaige derartige Symptome offenbar nicht besonders hervorgetreten, und auch pathologisch-anatomisch haben sie kein Interesse erregt. Doch halte ich es für wahrscheinlich, dass eine Untersuchung der betreffenden Organe bei nicht ganz wenigen Fällen leukotische Infiltrationen auch hier aufdecken würde. — Priapismus, ein bei adulten Formen von myeloischer Leukose nicht selten erwähntes Symptom, findet man bei Kindern nur ausnahmsweise. TAGGERT (1928) hat dieses Symptom bei einem 10jährigen Knaben mit chronischer myeloischer Leukose beschrieben. Das Symptom verschwand nach Sedativa und Röntgentiefbehandlung. MACCIOTTA (1934) hat ebenfalls über einen Fall von Priapismus bei einem 10jährigen Knaben mit chronizitierender myeloischer Leukose berichtet. Das Symptom bestand ganze 5 Wochen kontinuierlich. MACCIOTTA ist der Ansicht, dass der Priapismus auf thrombotizierenden Prozessen in den Corpora cavernosa beruhe, welche Auffassung auch schon früher geäußert worden war (NAEGELI u. a.).

#### Zusammenfassung.

- 1) Die Literatur über Symptome der Harnwege bei Leukose heben hauptsächlich leukotische Niereninfiltrate ohne stärkere Nierensymptome hervor; nach MINOT und LEE findet man in 15—20 % der Fälle Hämaturie.
- 2) Der Verfasser beschreibt Fälle von grossen palpablen Nieren mit leukotischer Infiltration ohne eine deutliche Störung der Nierenfunktion.

3) Im Einklang mit MINOT und LEE zeigen in diesem Material etwa 15—20 % der Fälle ( $16,0 (\pm 7,3)$  % der myeloidischen und  $19,7 (\pm 4,6)$  % der lymphatischen Leukosen) Harnveränderungen (Albumin, rote und weisse Blutkörperchen und Cylinder im Sediment).

4) Der Verf. ist der Ansicht, dass akzidentelle Faktoren (vor allem hinzutretende Infektionen — in einem Falle wird ein *Erysipel* erwähnt —) die grösste Rolle für das Zustandekommen der Harnveränderungen spielen; von 25 Fällen mit leukotischer Infiltration im Nierenparenchym hatte nur der vierte Teil, nämlich  $24 (\pm 8,5)$  %, Harnveränderungen.

5) Symptome seitens der Genitalien (Priapismus u. a.) sind an keinem Fall meines Materials beobachtet worden.

#### G. Ophthalmologische Veränderungen bei Leukose.

Die Augenveränderungen, die man bei leukosekranken Kindern sehen kann, können mannigfacher Art sein. Die älteste bekannte Beschreibung einer Augenveränderung bei Leukose dürfte die von LIEBREICH (1861) sein. Später sind zahlreiche Mitteilungen hinzugetreten (BECKER, ROTH, HUDSON, LEBER; BORGESON und WAGENER, WESTRIENEN, GOLDBACH u. a.).

Im Jahre 1925 hat AVINIER eigentümliche Augen- und Nervensymptome bei einem 10jährigen Knaben mit akuter Leukose beschrieben. Das erste Krankheitssymptom war eine linksseitige Facialislähmung. Diese wurde dann bilateral und im Anschluss daran hatte der Patient Erbrechen. Später zeigte sich ein *purulentes Exsudat in der vorderen Augenkammer beider Augen*, die keine Hyperämie zeigten. Es waren *Anisochorie und lichtstarre Pupillen* festzustellen. Im Liquor cerebrospinalis Pleocytose (hauptsächlich Lymphocyten). *Das Punktat aus der vorderen Augenkammer war steril, und die darin gefundenen Zellen bestanden hauptsächlich aus Lymphocyten.* Nach der Punktion bildete sich das Exsudat bald aufs neue.

1929 beschrieb P. A. JAENSCH Veränderungen der Augenhintergründe bei einem 9jährigen Knaben mit myeloischer Leukose. Plötzlich traten typische Symptome erhöhten intra-



kraniellen Druckes auf (Erbrechen, Kopfschmerz, Stauungspapille). Die Symptome verstärkten sich und der Patient verstarb kurz nach der Trepanation. *Ophthalmologisches:* Die Augen zeigten eine ausgesprochene venöse Stauung, Ödeme an den Septa des N. opticus und typische Stauungspapillen mit Hämorrhagien und Netzflecken ohne entzündliche Erscheinungen. — JAENSCH führte die Stauung auf intrakranielle Drucksteigerung und abnormes Blut zurück, eine Auffassung, die auch von LENGSELD (1930) geteilt wird.

SVEN LARSSON (1930) fand unter 14 Erwachsenen mit Leukose 4 mit Veränderungen der Augenhintergründe. In 3 von diesen Fällen handelte es sich um lymphatische Leukosen; diese Fälle zeigten dieselben weissen herdförmigen Netzhautveränderungen, wie man sie bei Retinitis albuminurica sieht; die Papille war auch etwas prominent, die Venen gewunden und weit, die Arterien schmal. Man fand keine Albuminurie oder andere sichere nephritische Erscheinungen, doch zeigten die Nierenfunktionsproben eine gewisse Unfähigkeit der Nieren, den Harn zu konzentrieren und zu verdünnen. Die Lumbalpunktion stellte eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes fest. Der vierte Fall betraf eine myeloische Leukose; hier sah man keine Veränderungen wie bei einer Retinitis, sondern nur streifen- und fleckförmige Blutungen. LARSSON unterstreicht die Parallelität zwischen Retinitis leucaemica und Retinitis albuminurica und hebt hervor, dass die intrakranielle Drucksteigerung bei beiden Krankheiten das Entstehen des Augenhintergrundbildes fordern muss, auch wenn man sich denken könnte, dass die Gefäss- und Blutveränderungen genügen, um die retinalen Veränderungen hervorzurufen.

WESTRIENEN (1932) beschreibt einen Fall von akuter lymphatischer Leukose bei einem 6 Mon. alten Kinde; *die Augenhintergründe des Kindes zeigten eine auffallend gelbe Farbe.*

WILLI (1936) beschreibt in seiner grossen Monographie einen Fall von akuter lymphatischer Kinderleukose mit verschiedenen neurologischen Symptomen, u. a. Facialisparesie und Schwächung des Sehvermögens. Auf den Augenhintergründen

sah man gewundene Venen sowie streifen- und fleckförmige Blutungen: „*Retinitis leucaemica*“.

FOREKNER hat Beschreibungen von Augenveränderungen bei Leukose zusammengestellt und gefunden, dass diese von mannigfacher Art sein können: *Retinalblutungen* und andere Fundusveränderungen (wie „*Retinitis proliferans*“), *Glaskörperblutungen*, *Opticusatrophie*, *Venendilatation*, *Opticusneuritis* und *Thrombose der V. centralis retinae*. — FOREKNER beschreibt auch einen eigenen Fall, ein 17jähriges Mädchen mit myeloischer Leukose. Die Krankheit begann mit Blindheit auf dem einen Auge infolge einer grossen spontanen Retinalblutung.

Eine der grössten, vielleicht sogar die grösste Zusammenstellung leukotischer Augenveränderungen hat GOLDBACH (1933) geliefert. Sein Material umfasst 239 Fälle; unter diesen zeigten 60 % von 45 akuten lymphatischen Leukosen verschiedene Augensymptome, 62 % von 42 chronischen lymphatischen, 90 % von 9 akuten myeloischen und 60 % von 143 chronischen myeloischen Leukosen. Die Veränderungen betrafen nicht nur die Netzhaut, sondern auch die Retinalgefässe, den N. opticus, die Pupillen, die Conjunctiva, die Skleren, den Glaskörper, die Iris, die Linse, die Augenmuskeln; ebenso kamen Glaukom und Katarakt, Exophthalmus und transitorischer Strabismus vor.

Die ophthalmologischen Veränderungen bei Leukose bieten also ein buntes Bild; sie haben ein mehr oder weniger typisches Aussehen, und der Zusammenhang mit den leukotischen Vorgängen ist vermutlich in manchen Fällen ein direkter (leukotische Infiltrate), in anderen ein mehr indirekter (Augensymptome bei erhöhtem intrakranialem Druck oder bei Geschwulstbildungen in Augennähe, sowie Sekundärinfektion bei herabgesetzter Immunität und verschiedene andere akzidentelle Phänomene).

In meinem Material finden sich die folgenden 3 Fälle, bei denen ophthalmologische Veränderungen beobachtet worden sind.

*Fall 15.* 6jähr. Knabe mit *Chloroleucosis myeloica*. — Der Patient zeigte verstreute parosteale Auftreibungen vom Charakter

eines Chloroms, u. a. am Schädel. Neurologische Symptome in Form von rechtsseitiger Facialisparesse, rechtsseitiger Acusticus-paresse mit Gehörschwächung und aufgehobener kalorischer Reaktion, Paresse der rechten Zungenhälfte sowie Sprachstörung (nasales undeutliches Sprechen). Im Blut 60 000 weisse Blutkörperchen. Der Patient starb nach 4monatiger Krankheit. Die Sektion zeigte das Bild einer Chloroleukose mit parostealen Geschwulstbildungen und leukotischer Infiltration in den Organparenchymen. Die mikroskopische Untersuchung (Doz. C. G. AHLSTRÖM) stellte eine starke Proliferation myeloischer Zellelemente fest (Leber, Milz und parosteale Geschwulstbildungen).

Die *ophthalmologische Untersuchung* (Prof. G. AHLSTRÖM) erhob folgende Befunde: „Beide Papillen stark geschwollen, verwischt. Zahlreiche Haemorrhagien und Herde im Fundus. In der Macula eine Sternfigur wie bei Nephritis. Stark dilatierte Gefässe.“

(Es muss bemerkt werden, dass keine Albuminurie und kein pathologisches Harnsediment vorhanden gewesen waren.)

*Fall 27.* 7jähr. Mädchen mit akuter lymphatischer Leukose. Klinisch Blässe, Epistaxis, Petechien, multiple Lymphknotenvergrösserungen und Splenomegalie. Weisse Blutkörperchen 59 500, davon 96 % Lymphocyten.

Exitus nach etwas mehr als 4monatiger Krankheit.

Bei der *ophthalmoskopischen Untersuchung* gleich nach der Krankenhausaufnahme sah man eine kleine Blutung am linken Rande der Papilla n. optici.

(Auch in diesem Falle bestanden keine Anzeichen einer Nephritis.)

*Fall 114.* 4jähr. Knabe mit akuter lymphatischer Leukose. Klinische Symptome: Blässe, Appetitlosigkeit, Blutungen, multiple Lymphknotenvergrösserungen, Hepatosplenomegalie und nekrotisierende Schleimhautprozesse. Leukocytenzahl 110 000—261 000, Lymphocyten 98—99 %.

Bei der *ophthalmoskopischen Untersuchung* gleich nach der Krankenhausaufnahme sah man ziemlich grosse retinale Blutungen in beiden Augenhintergründen.

(Auch in diesem Falle keine Nephritiserscheinungen.)

Die hier beschriebenen 3 Fälle von Leukose mit Veränderungen des Augenhintergrundes sind nur zufällige Beobachtungen. Angesichts der GOLDBACHschen Feststellungen dürfte man annehmen können, dass derartige Veränderungen häufiger festgestellt würden, wenn sämtliche Fälle ophthalmologisch untersucht würden.

### Zusammenfassung.

1) Einleitend berichtet der Verf. über Beschreibungen einer Reihe von Augenschäden, die von den einzelnen Geweben des Auges herrühren und in direktem oder indirektem Zusammenhang mit Leukose stehen.

2) Es werden 3 eigene Fälle beschrieben:

a) 6jähr. Knabe mit Chloroleucosis myel. ac.; ophthalm.: Papillenödeme; zahlreiche Blutungen und Herde im Fundus;

b) 7jähr. Mädchen mit Leucos. lymphat. ac.; ophthalm.: eine kleinere Blutung an der Papilla n. optici sin.;

c) 4jähr. Mädchen mit Leucos. lymph. ac.; ophthalm.: im Fundus oc. sin. et dx. ziemlich grosse retinale Blutungen.

3) In Anbetracht vor allem der GOLDBACHSchen Untersuchungen ist der Verf. der Ansicht, dass bei systematischer Aufnahme des Augenstatus in ziemlich vielen Fällen von Leukose Augensymptome festzustellen sein dürften.

### H. Speichel- und Tränendrüenschwellung (Mikuliczches Syndrom) bei Leukose.

Die Leukose ist bisweilen mit einer Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen (Mikuliczches Syndrom) kombiniert. Dieses Syndrom ist bei lymphatischer Leukose nicht ganz selten beschrieben worden, bei myeloischer weniger oft. Bekanntlich ist indessen das Mikuliczsche Syndrom eine ziemlich vieldeutige Erscheinung; im Schrifttum sind verschiedene Gruppierungen hinsichtlich der Ätiologie angegeben: CAMPBELL-HOWARD (1909), THURSFIELD (1915), SCHAFER u. JACOBSEN (1927) u. a.

SCHULTEN (1942) schreibt: „Bei vereinzeltten Fällen von lymphatischer Leukämie kommt es zum sog. Mikuliczschen Symptomenkomplex, d. h. zu einer symmetrischen Vergrößerung von Tränen- und Speicheldrüsen. Viel häufiger liegen diesem Syndrom andere Krankheiten, z. B. eine Lymphogranulomatose zu Grunde.“

Soweit man, wie oben erwähnt, aus der Literatur ersen kann, ist dieses Symptom bei der myeloischen Leukose recht

selten, doch ist es ab und zu auch bei dieser Krankheit beschrieben worden (HANNEMA, 1926; WILLI, 1936).

Überhaupt ist das fragliche Symptom nicht sehr häufig. Unter WILLIS 50 Fällen wurde der Befund in 6 Fällen erhoben. — In den letzten Jahren sind eine Reihe weiterer Beschreibungen hinzugekommen. So beschrieben NOBÉCOURT und ROSENKOWITCH 1940 den Fall eines 5jährigen Mädchens mit akuter lymphatischer Leukose, in dessen Symptomenbild u. a. eine Schwellung der Augenlider und der Parotis einging; anfangs vermutete man eine Parotitis epidemica, das Blutbild und die verlängerte Blutungszeit (40 Min.) führten aber zur richtigen Diagnose.

Aus meinem Material kann ich 3 Fälle von leukotischer Speicheldrüsenvergrößerung mitteilen. In allen 3 Fällen handelte es sich um *lymphatische Leukose*.

*Fall 2. 9 1/2monatiges Mädchen (Brustkind).*

Nachdem das Kind immer gesund gewesen war, bekam es mit 7 Monaten „Ziegenpeter“, wie die Mutter glaubte. Als die Parotisschwellung noch nach 14 Tagen andauerte, wurde ein Arzt zu Rate gezogen. Eine sichere Diagnose wurde nicht gestellt; indessen schien die Schwellung zu verschwinden, nahm aber nach weiteren 2—3 Wochen erneut zu. Das Kind wurde daraufhin ins Krankenhaus eingewiesen, wo man eine lymphatische Leukose mit starker Blässe, multiplen Lymphknotenvergrößerungen, Splenomegalie und Hautblutungen feststellte; ausserdem Sekundäranämie (Hb 21, Erythrocyt.  $1\frac{1}{2}$  Mill.) und Leukocytose (38 000, davon 79 % hauptsächlich unreife Lymphocyten). — In beiden Parotisregionen stellte man eine hühnereigrosse, feste Resistenz fest. Nach einwöchigem Krankenhausaufenthalt verschwand die Parotisschwellung. — Die Patientin wurde mit Eisenpräparaten und Leberextrakt (Campolon) behandelt. — Exitus nach 2 1/2monatiger Krankheit.

Die Sektion (Prof. E. SJÖVALL) zeigte generell die für lymphatische Leukose typischen Veränderungen, und „in den Speicheldrüsen findet man starke Lymphocyteninfiltrate in der Gl. submaxillaris; man bemerkt Spuren von solchen in der Gl. parotis, während die Gl. sublingualis unverändert ist.“

*Fall 12. 7jähr. Knabe.*

Im Zusammenhang mit der Erkrankung unter Allgemeinercheinungen (Mattigkeit und Blässe) entdeckten die Eltern, dass

der Knabe haselnussgrosse Knoten am Halse und in den Schulterhöhlen zeigte, was die Eltern veranlasste, ihn ins Krankenhaus zu bringen. — Bei der Untersuchung erhebt man ausser den genannten Symptomen folgende Befunde: Petechien (später auch Epistaxis) und vergrösserte mediastinale Lymphknoten; im weiteren Verlauf der Krankheit entwickelt sich auch eine erhebliche Splenomegalie. — Das Blutbild zeigte eine Sekundäranämie (Hb 19, Erythrocyten 900 000); weisse Blkr. mindestens 2 300, höchstens 6 200; 88 % Lymphocyten, darunter zahlreiche unreife Formen.

Ausser den obengenannten Symptomen bemerkte man eine gewisse, wenn auch leichte, Schwellung beider Parotisdrüsen.

Exitus nach 25täg. Krankheit.

Die Sektion (Doz. C. G. AHLSTRÖM) und das mikroskopische Bild zeigten die bei lymphatischer Leukose typischen generellen Veränderungen und ferner: „die Speicheldrüsen mit mächtigen lymphatischen Infiltraten besetzt“.

#### Fall 33. 6jähr. Knabe (Abb. 16).

4 Tage vor der Ankunft im Krankenhaus trat eine Schwellung vor beiden Ohren auf und im Zusammenhang damit entwickelten sich Blässe und Müdigkeit.

Klinisch erhob man ausser den vorgenannten Symptomen folgende Befunde: multiple Lymphknotenvergrösserungen; später traten ausgedehnte Petechien und Sugillationen hinzu; die Milz war nicht palpabel, doch liess sich ihre untere Grenze perkutorisch 1 Querfinger unter dem Rippenbogen feststellen, die Leber palpabel 2 Querfinger unter dem Rippenbogen.

Röntgenologisch stellte man vergrösserte mediastinale Lymphknoten fest.

Hämatologisch: Sekundäranämie (Hb 50—30); weisse Blkr. mindestens 8 000, höchstens 16 500; Lymphocyten ad 83 %, überwiegend unreife Zellformen.

Der Pat. bekam im Krankenhaus Röntgenbehandlung der Parotisdrüsen, die wie die Abb. zeigt, erheblich geschwollen waren, von fester Konsistenz und druckunempfindlich.

Exitus 2 Mon. nach Krankheitsbeginn.

Keine Sektion. Die Parotisschwellung ist also nicht histologisch als leukotisch infiltriert gesichert, doch spricht das klinische Bild (nicht schmerzende, feste Parotisschwellung, die lange andauert) entschieden dafür, dass es sich nur um etwas gehandelt haben kann, was direkt mit der Leukose zusammenhing.

Die drei vorstehend erwähnten Fälle von Parotisschwellung bei Leukose repräsentieren Fälle, bei denen die Speicheldrüsen

*direkt an dem leukotischen Prozess beteiligt sind.* In einigen weiteren Fällen meines Materials ist ebenfalls Speicheldrüsenschwellung festgestellt worden, doch war der Prozess hier offenbar akzidentell bedingt, vor allem durch entzündliche Faktoren oder



Abb. 16. Parotisschwellung bei lymphatischer Leukose.

Ödeme (Fall 117 und 120, myeloische Leukose; und Fall 137, lymphatische Leukose mit komplizierender epidemischer Parotitis; vgl unten!).

Unter den 111 (112) Leukosen, davon 82 lymphatische, zeigen 3 Fälle Speicheldrüsenschwellung von leukotischer Natur; dazu kommen vereinzelte Fälle mit Speicheldrüsenschwellung, die sicherlich nicht leukotischer Natur ist.

Ein Problem in der Leukoseforschung ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen *Parotitis epidemica* und Leukose. Bisweilen gewinnt man nämlich den Eindruck, dass die Parotitis epidemica, die ebenso wie manche anderen Infektions-

krankheiten oft unter einem leukoseähnlichen Krankheitsbild verläuft, zuzeiten irgendwie eine vielleicht anlagebedingte Leukose auszulösen vermag. Das Problem bringt uns also auf die Frage der leukämoiden Reaktionen und der Ätiologie der Leukose.

Ein paar Fälle (Zwillinge, wahrscheinlich eineiig) meines Materials bieten vielleicht ein Beispiel dafür, dass epidemische Parotitis offenbar die Manifestationen der Leukose einleiten kann. Die Fälle, Nr. 124 und 125, sind die von JELKE („Akute lymphatische Leukämie bei eineiigen Zwillingen“, Acta Pæd., Vol. XXVII, 1939) veröffentlichten. Die beiden Kinder, deren drei ältere Geschwister der Reihe nach Parotitis epidemica gehabt hatten, erkrankten mit 3 Mon. unter Symptomen, die vermutlich gerade auf epidemischer Parotitis beruhten, obwohl keine Speicheldrüsenschwellung festgestellt wurde, wie es bei Säuglingsparotitis oft der Fall ist. Nach weiteren  $1\frac{1}{2}$ —2 Mon. erkrankten die Zwillinge an akuter lymphatischer Leukose, die binnen kurzem zum Tode führte, worauf die Diagnose pathol.-anatomisch bestätigt werden konnte.

Seit langem weiss man, dass epidemische Parotitis eine Mononukleose im Blut hervorrufen kann, und es fragt sich, „ob nicht die Parotitis, welche unsere Zwillinge mit grösster Wahrscheinlichkeit durchgemacht hatten, bei der Entwicklung der letalen Krankheit eine Rolle gespielt haben könnte“ (JELKE). Dieser Gedankengang erscheint nicht zu kühn, man braucht an der Hypothese vom Charakter der Leukose als eines neoplastischen Prozesses nicht zu rütteln, da die Parotitis hier als leukoseauslösender Faktor aufgetreten sein könnte. Vor allem ist es bestechend, dass ein Zwillingsspaar unter gleichen Bedingungen erkrankte. Der Gedanke, dass die Leukose durch Veranlagung bedingt sein kann, liegt nahe.

Von einem gewissen Interesse ist es in diesem Zusammenhang, zu untersuchen, *wie sich eine lymphatische Leukose verhalten kann, wenn sie durch eine interkurrente epidemische Parotitis kompliziert wird.* Man fragt sich, in welcher Richtung sich das Blutbild bei einem solchen Zusammentreffen ver-



ändert. Der folgende Fall, den ich kürzlich habe beobachten können, gibt darauf die Antwort.

*Fall 137. 7jähr. Knabe.*

Erkrankte mit Skelettschmerzen und Anämie. Bei der Untersuchung erhob man folgende Befunde: verschiedene, zum Teil recht leicht geschwollene Lymphknoten, eine deutliche Milzvergrösserung und palpable, ziemlich feste Leber; ausserdem Skelettveränderungen von einem Typus, wie man ihn bisweilen bei Leukosen sieht (siehe Abb. 17). Das Blutbild hat das Gepräge einer aleukämischen Lymphadenose:

Hb	höchstens 32	mindestens 16
Erythrocyten	» 2 990 000	» 680 000
Leukocyten	» 4 000	» 800
Lymphat. Zellen	» 94 %	» 32 %
Thrombocyten	» 230 000	» 64 000
Retikulocyten	» 23 ‰	» 0

Die Erythrocyten weisen Aniso- und Poikilocytose auf; höchstens 5 kernführende auf 100 Leukocyten.

Das Sternalpunktat am 13.4.1932 enthält ausschliesslich lymphatische Zellelemente: kleine Lymphoc. 11 %, grosse Lymphoc. 28 %, Lymphoblasten 61 %; vereinzelte kernführende rote Blutkörperchen normo- und megaloblastischen Typs. — Am 7.5. zeigt ein neues Sternalpunktat eine grössere allgemeine Zellenarmut als das vorige; die Oxydasenegativität ist monoton; die Diff.-Zählung zeigt: kleine Lymphocyten 37,75 %, grosse Lymphocyten 39 %, Lymphoblasten 18,25 %, Gumprechtsche Kernschatten 0,5 %, Myeloblasten 0,25 %, Promyelocyten 0,75 %, Myelocyten 2,5 %, Metamyelocyten 0,25 %, stabkernige Neutrophile 0,75 %; kernführende rote Blutkörperchen 3,75 auf 100 Leukocyten. — Die lymphocytären Zellelemente machen also bei der ersten Untersuchung des Sternalpunktats 100 % und bei der zweiten 95 % aus.

Das Sternalpunktat bestätigt also bestens die Diagnose lymphatische Leukose.

Das Bild der lymphatischen Leukose blieb nach der Ankunft im Lunder Kinderkrankenhaus genau einen Monat lang hämatologisch typisch.

Auf der Station, wo der Knabe lag, traten einige Fälle von epidemischer Parotitis auf, und unter den davon befallenen Kindern befand sich auch der hier beschriebene Patient. — Im Zusammenhang mit der Parotitis verändert das leukocytaire Blutbild nun seinen Charakter vollständig: die Lymphocyten, die bis dahin 81—

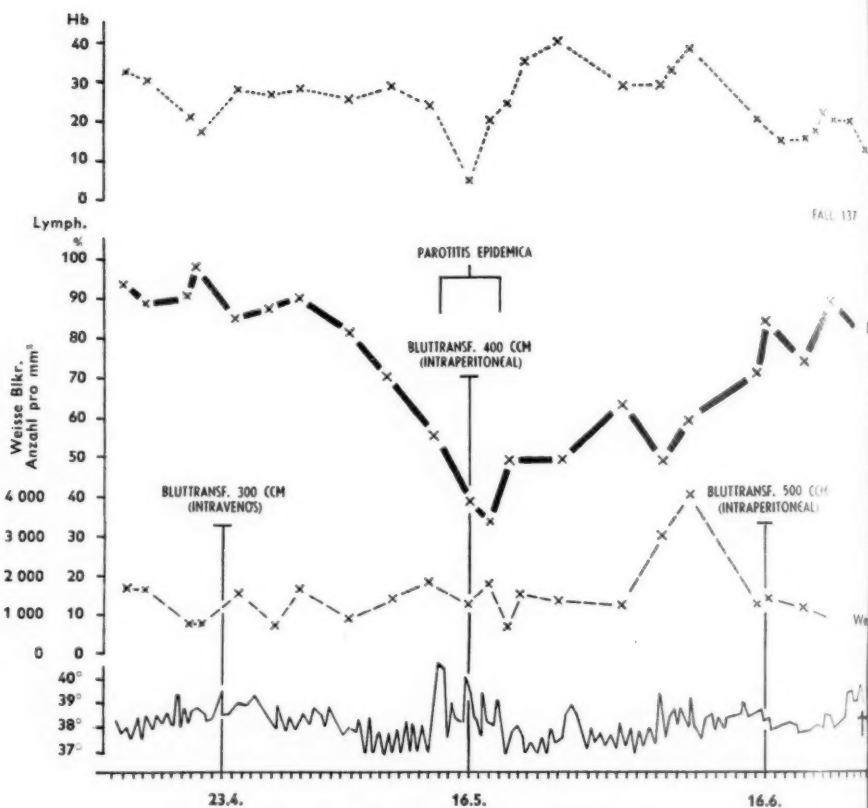


Abb. 17. Die Rückwirkung der interkurrenten epidemischen Parotitis auf das Blutbild in einem Falle von lymphatischer Leukose.

98 % ausgemacht hatten, vermindern sich jetzt zugunsten der granulierten Zellelemente bis auf 32 % (siehe Abb. 17). Nachdem die von hohem Fieber begleitete Parotitis nach etwa einer Woche abgeklungen ist, nimmt das Blutbild erneut allmählich das für die lymphatische Leukose typische Aussehen an (der Lymphocytengehalt steigt wieder auf 88 %). Die Parotitis bewirkt eine äusserst starke Prostration und Anämie (Hb 15), doch bringt eine grössere Bluttransfusion (intraperitoneal) von 400 ccm eine sichtliche Besserung, bis schliesslich die Leukose den Allge-

meinzustand des Patienten schwächt und der Knabe nach 8monatiger Krankheit stirbt.

Die Eltern widersetzen sich einer postmortalen Untersuchung. Eine nach dem Exitus vorgenommene Punktion von Leber und Milz liefert schlechte Ausbeute, und histologisch gibt die Untersuchung keine Anhaltspunkte für die Diagnose, die aber durch die klinischen Befunde, nicht zuletzt durch das Myelogramm, als gesichert gelten kann.

In diesem Falle besteht also eine Parotisschwellung infolge epidemischer Parotitis. Diese Krankheit, die der allgemeinen Erfahrung nach eine lymphatische Reaktion hervorzurufen pflegt, hat in diesem Fall vorübergehend das charakteristische Bild der lymphatischen Leukose ausgelöscht, was im Einklang damit steht, was über die Einwirkung interkurrender Infektionen bei Leukosen bekannt ist, nämlich dass sie bisweilen das typische Bild der Leukose vorübergehend zum Verschwinden bringen können (vgl. S. 97).

#### Zusammenfassung.

1) Der Verf. beleuchtet das Symptom der Speicheldrüsen-schwellung bei Leukose und hebt hervor, dass dieser sog. Mikuliczsche Symptomenkomplex bei lymphatischer Leukose häufiger beobachtet wird als bei myeloischer.

2) Beschreibung dreier Fälle von akuter lymphatischer Leukose mit Speicheldrüseninfiltraten von leukotischer Natur; zwei dieser Fälle sind pathol.-anatomisch verifiziert; im dritten Fall dominiert das Symptom entschieden das ganze Krankheitsbild, doch fehlt die histologische Diagnose.

3) Es wird darauf hingewiesen, dass Speicheldrüsenvergrößerungen aus anderen Ursachen als Leukose (infolge akzidenteller Infektionen, Ödeme) offenbar als *Komplikation* einer Leukose vorkommen können.

4) Der Einfluss der epidemischen Parotitis auf die Leukose wird erwähnt und auf der Grundlage zweier Fälle (früher von JELKE beschrieben) erörtert: ein Zwillingpaar (wahrscheinlich eineiig) erkrankte an epidemischer Parotitis, beide Kinder bekamen eine hyperakute lymphatische Leukose.

5) Ein weiterer Fall zeigt, dass eine interkurrente epidemische Parotitis das für die lymphatische Leukose charakteristische Blutbild auszulöschen vermag; nach Abklingen der Parotitis nimmt das Blutbild jedoch sein charakteristisches Aussehen wieder an und behält es *ad finem vitae*.

### I. Neurologische Symptome bei Leukose.

Symptome seitens des Nervensystems, vor allem vielleicht seitens der Meningen und des Hirns, sind seit langem bei Leukosen bekannt. Sie können sehr verschiedener Art sein und zu ihrer Entdeckung bedarf es gewöhnlich sowohl klinischer als pathol.-anatomischer Spezialuntersuchungen; denn wie TRÖMNER und WOHLWILL (1927) meinen, sind die Meningen und das Zentralnervensystem bei Leukose viel häufiger betroffen, als man gemeinhin annimmt.

Doch können nicht nur die Meningen und das Zentralnervensystem an einem leukotischen Prozess beteiligt sein, sondern auch die peripheren Nerven, und zwar sowohl die kranialen als die spinalen.

Es liegen zahlreiche Beschreibungen von Leukosen mit neurologischen Symptomen vor.

Nach FORKNER (1936) steht es ausser Zweifel, dass Degenerationen dieser oder jener Art in Hirn oder Rückenmark bei an Leukose leidenden Patienten vorkommen können.

Bei Kinderleukosen hat man mehrfach neurologische Befunde erhoben.

HALLÉ und GARNIER (1930) beschreiben einen 3jährigen Knaben, der an *Hemiplegie* und fulminanter Purpura erkrankt, welche Symptome durch akute lymphatische Leukose bedingt sind.

HAWKSLEY (1932) berichtet über ein 10jähriges Mädchen, das plötzlich zu hinken beginnt; 3 Tage später ist die ganze linke Körperhälfte gelähmt; die Untersuchung stellt eine lymphatische Leukose fest. Die postmortale Untersuchung zeigt eine *Blutung im Pons cerebri* und die mikroskopische Untersuchung stellt eine *mächtige Lymphocyteninfiltration um den Blutungs-herd herum* fest.

Zu den übersichtlichsten Beschreibungen dieser Symptome dürfte die von SCHWAB und WEISS (1935) gehören. Diese Autoren fanden, dass 20,5 % von 334 Leukosen mannigfache neurologische Symptome aufwiesen (Retinalaffektionen nicht mitgezählt). Die Vielzahl der gefundenen Symptome erhellt aus den nachstehenden Übersichten.

## I.

*Neurologische Symptome in 69 beobachteten Fällen*  
(SCHWAB und WEISS).

Klinische Manifestationen	Anzahl d. Fälle	Proz. Anzahl
Parese oder Anästhesie der Kranialnerven .	21	30
Reflexausfall . . . . .	13	19
Symptome seitens der Pyramidenbahnen . .	8	12
Parästhesien . . . . .	10	14
Herpes* . . . . .	4	6
Meningeale Erscheinungen . . . . .	5	7
Diverse Symptome: Coma, Paralyse, Tremor	8	12
Gesamt:	69	100 %

\* Vgl. das Kapitel über Hautveränderungen: HEAD und CAMPBELL'S Befund von Zoster mit leukotischen Spinalganglieninfiltraten (S. 149).

## II.

*Neurologische Symptome in 146 aus der Literatur zusammengestellten Fällen von Leukämie* (SCHWAB und WEISS).

Art der Schädigung	Anzahl d. Fälle	Proz. Anzahl
Hirnhautschäden . . . . .	26	17,8
Symptome seitens der Kranialnerven . . . .	23	15,7
„Cerebral Invasion“ (Infiltrate) . . . . .	23	15,7
Hirnblutung . . . . .	47	32,2
Periphere Nervenerscheinungen . . . . .	2	1,4
Spinalmeningitiden . . . . .	10	6,9
„Spinal cord invasion“ . . . . .	12	8,2
Haemorrhagia medullae spinalis . . . . .	1	0,7
Extradurale Rückenmarksschädigung . . . .	2	1,4
Gesamt:	146	100 %

Der bei der Beschreibung der ophthalmologischen Symptome (S. 126) erwähnte Fall von JAENSCH zeigt, dass bei Leukose ein *gesteigerter Hirndruck* vorkommen kann, ohne dass dies andere neurologische Symptome hervorzurufen braucht als Veränderungen der Augenhintergründe und Kopfschmerzen infolge erschwerter Durchblutung auf Grund gesteigerter Blutviskosität.

COOKE (1932) beschreibt einen Fall von Mors subita infolge einer grossen *Haemorrhagia cerebri mit Hemiplegie* bei einem 11jährigen Knaben, der, wie sich herausstellte, eine lymphatische Leukose hatte.

WESTRIENEN (1932) hat einen Fall von einem 6 Mon. alten Knaben mit akuter lymphatischer Leukose gesehen, die mit einer plötzlich interkurrierenden *Facialislähmung* einherging.

WILLI (1936) zählt die vier wichtigsten Momente auf, die bei Leukose zu Symptomen seitens des Zentralnervensystems führen:

- 1) Blutungen;
- 2) parosteales Wachstum im Schädel oder Rückenmarkkanal;
- 3) leukotische Hirninfiltrate sowie
- 4) verstärkte Viskosität des Blutes nach LENGSELD.

In 4 von WILLIS 50 Fällen wurden bei der Sektion *Subduralblutungen* festgestellt. In einem dieser Fälle hatten keine klinischen Symptome einer Hirnaffektion bestanden, während in den 3 übrigen Fällen mehr oder weniger hervortretende zerebrale Symptome verzeichnet worden waren. Ein Fall zeigte *parosteale Proliferationen im Schädelinnern*. — Fälle mit spezifisch leukotischen Infiltrationen im Zentralnervensystem kann WILLI aus eigener Anschauung nicht anführen. Beschreibungen solcher Fälle liegen nach ihm jedoch vor von BASS, HOWELL und GOUGH, KENNEDY; die hauptsächlichsten Erscheinungen bei derartigen Fällen sind *Kopfschmerz, Krämpfe, spastische Symptome und Kramialnervenerlähmungen*.

JELKES (1939) einer Fall, der auch in meinem Material aufgeführt ist (Fall 124), betrifft ein 5 Mon. altes Mädchen (Zwilling), das bei der Erkrankung, oder einige Zeit danach,

Symptome einer *akut einsetzenden meningitischen Reizung und Krämpfe* sowie *schliesslich eine linksseitige Hemiplegie spastischen Typs* zeigte.

Die klinische Untersuchung stellte in diesem Falle eine *Blutung in die Hirnhäute* sowie eine lymphatische Leukose fest. Postmortal wurde die Diagnose bestätigt. Bei der Untersuchung des Gehirns fand man eine *ausgedehnte Subarachnoidalblutung über der rechten Halbkugel* (Untersuchung von Dr. WAHLGREN).

SCHLATHÖLTER (1940) hat einen Fall von chronischer lymphatischer Leukose eines 58jährigen Mannes beschrieben. Die Krankheit war kombiniert mit Symptomen einer *Bulbärparalyse* mit Schlucklähmung, Dysarthrie und Zungenatrophie. (Keine postmortale Untersuchung.)

KNUD HØYER (1942) beschreibt eine akute lymphatische Leukose bei einem Knaben; es traten bemerkenswerte *neurologische Erscheinungen* auf: ganz akut stellte sich Nackenstarre ein, Kernig pos., unklares Sensorium, Ausfall der Patellarreflexe, beiderseitig pos. Babinski, divergenter Strabismus auf dem rechten Auge. Der Patient starb in einem Anfall tonischer Konvulsionen. — Die postmortale Untersuchung konstatierte Ödeme und *zahlreiche kleine, verstreute Hämorrhagien in der Hirnsubstanz*. Mikroskopisch sah man *zahlreiche Infiltrationen von Lymphocyten, untermischt mit roten Blutkörperchen, in den perivaskulären Spatien um die Hirngefässe, hauptsächlich in der weissen Substanz*. Ähnliche Infiltrationen wurden in den *Meningen* festgestellt.

In meinem Material wurden mehr oder weniger markante Symptome seitens des Zentralnervensystems neben dem oben genannten Fall 124 noch bei 5 weiteren Fällen festgestellt. In 3 dieser 5 Fälle handelte es sich um lymphatische und in den beiden restlichen um myeloische Leukose.

*Fall 18.* 5jähriges Mädchen mit akuter lymphatischer Leukose.

Plötzlicher Krankheitsbeginn mit *Hemiplegie*, als deren Ursache eine intrakranielle Blutung angenommen wurde. Bei der Untersuchung im Krankenhaus des Heimatortes (Kristianstad) wurde

eine lymphatische Leukose festgestellt. Die Patientin kam später in das Lunder Kinderkrankenhaus und wurde von dort ins Elternhaus verbracht, wo sie starb.

Die Lähmung war vorübergehender Natur, im übrigen nahm die Krankheit den üblichen Verlauf: Prostration, Blutung, multiple Lymphknotenvergrößerungen, Hepatosplenomegalie. Hämatologisch zeigte die Leukose aleukämischen Typus (2 300—6 200 weisse Blkr./mm<sup>3</sup>) und 84 % Lymphocyten.

Inwiefern die Hemiplegie auf einer Hirnblutung beruhte, wurde postmortal nicht festgestellt. *Interessant ist an diesem Falle, dass die Hemiplegie die Kranke zum Arzt führte.*

*Fall 34.* 5jähriges Mädchen mit lymphatischer Leukose.

Krankheitsbeginn mit zunehmender Müdigkeit. Später Anschwellung der rechten Backe und Blutungen der Mundhöhle. Schliesslich trat das Symptom auf, das auch diese Patientin zum Arzt führte, nämlich *Atmungsbeschwerden und Gefühl des Erstickens*. — *Klinisch* sah man die üblichen Erscheinungen der Leukose: Blutungen, multiple Lymphknotenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie. — *Hämatologisch*: Hb. 30, rote Blkr. 1  $\frac{1}{2}$  Mill., weisse Blkr. 6 235, Lymphocyten 92 %.

*Neurologisch* wurde eine allmählich zunehmende *Somnolenz* beobachtet, die 1 Mon. nach der Ankunft im Krankenhaus so stark war, dass die Kranke im *Halbschlummer* lag; zuzeiten war sie durchaus geordnet und antwortete, obwohl nur ungern, auf Befragen. — Leider veranlasste das Symptom keine Lumbalpunktion, deren Ergebnis von Interesse hätte sein können.

Die *Sektion* (Dr. IVARSSON) zeigte bei der mikr. Untersuchung das bei der lymphatischen Leukose übliche Bild mit Lymphocyteninfiltraten in Leber, Nieren und Tonsillen. *Befunde im Gehirn*: „Teils im *Corpus callosum*, teils im *Kleinhirn* ausgedehnte diffuse Veränderungen, bestehend aus sog. Ringblutungen mit nekrotischem Zentrum sowie ‚Lichtungsbezirken‘ (BORST). Das Bild zeigt eine *Purpura cerebri*. Hyaline Thrombosen in mehreren Kapillaren.“

In diesem Fall war das Zentralnervensystem offenbar Sitz von Manifestationen hämorrhagischer Diathese bei Leukose geworden, was einen soporösen Zustand zur Folge hatte.

*Fall 119.* 2jähriges Mädchen mit lymphatischer Leukose.

Das Kind erkrankte 1 Mon. vor der Ankunft im Krankenhaus mit Müdigkeit und zunehmender Appetitlosigkeit. Zum Krank-



heitsbild gesellte sich eine *Schwäche des rechten Beines*, die dazu führte, dass das Mädchen dieses beim Gehen nachschleppte. — *Klinisch* konstatierte man Splenomegalie, multiple Lymphknotenvergrösserungen und Blutungen. — *Hämatologisch* sah man das typische Bild der lymphatischen Leukose: weisse Blkr. 56 600, davon 94,5 % lymphocytäre Zellelemente; die Hb-Werte fielen von 70 auf 40. — *Neurologisch* erhob man anfangs keine Befunde von Interesse: keine Nackenstarre, Kernig neg., sämtliche Reflexe o. B., kein Babinski-Phänomen. — Ein paar Tage nach der Krankenhausaufnahme *Krampfanfälle mit klonischen Zuckungen in der ganzen rechten Körperhälfte*; die Anfälle wiederholten sich ein paarmal.

Die weitere Entwicklung des Falles wurde nicht im Krankenhaus verfolgt, da die Kleine nach Hause verbracht wurde, wo sie ein paar Tage später nach 1monatiger Krankheit starb.

Dieser Fall deutet gewissermassen an, dass Paresen und „Jackson-Krämpfe“ im Verlauf einer akuten lymphatischen Leukose auftreten können.

*Fall 118.* 5jähriger Knabe mit myeloischer Leukose.

Der Patient, der 3 1/2 Mon. im Kinderkrankenhaus zu Göteborg lag, zeigte *klinisch* Skelettsymptome und Blutungen, zunehmende Blässe und Prostration. — *Hämatologisch* waren starke Schwankungen in der Anzahl der weissen Blkr. zu verzeichnen: zwischen 400 und 40 000 pro mm<sup>3</sup>; 94 % der weissen Blkr. waren myeloisch, davon 41 % unreif. — *Neurologisch* erst sub finem vitae Befunde von Interesse: eines Abends äusserst heftiger Kopfschmerz mit gleichzeitigem Erbrechen; einige Stunden später wurde der Kranke apathisch und schliesslich traten Krämpfe auf; der Patient bekam Nackenstarre und lag in Opisthotonus, Strabismus der Augenbulben sowie schlechte Atmung. Exitus einen Tag später.

Die Obduktion (Dr. FORSELIUS) erhob Befunde, die am ehesten an eine „Grenzform von Myelom“ denken liessen. Das Hauptinteresse richtete sich in diesem Falle auf das Skelett, das die hervorstechendsten Symptome zeigte. Das Zentralnervensystem wurde leider nicht postmortal untersucht.

Dieser Fall zeigt also eine myeloische Leukose, bei der die finalen Symptome auf eine akute Hirnschädigung (Blutung oder Zirkulationsstörung nach LENGSELT?) schliessen liessen.

*Fall 15.* 6jähriger Knabe mit myeloischer Leukose (Chlorome).

Der Knabe erkrankt mit Fieber, Prostration und Schwellung der Augenlider, gleichzeitig entwickelt sich eine zunehmende

*Taubheit.* — *Klinisch* verzeichnet man Blässe, multiple Lymphknotenvergrösserungen, Blutung; ausserdem am *Schädel* beiderseitig knochenharte Auftreibungen am Orbitalrand und am Zygomaticus. — *Hämatologisch* bestand eine Leukocytose mit 60 300 pro mm<sup>3</sup>, im Ausstrich 13 % neutrophile, 47 % kleine Lymphocyten und 40 % „Übergangsformen“ (Myeloblasten?). — *Neurologisch*: Mund nach links verzogen; lallende, nasale Sprache; Deviation der Zunge nach links; Taubheit auf beiden Ohren (hört keine Flüsterstimme); kalorische Reaktion auf dem rechten, doch nicht auf dem linken Ohr. Die Augenhintergründe weisen Veränderungen auf, die schon (S. 129) beschrieben worden sind.

Exitus nach 5mon. Krankheit.

Die *Sektion* zeigte multiple Chlorome und generell das Bild einer myeloischen Leukose. Mikr. Untersuchung (Doz. C. G. AHLSTRÖM): „Die *Leber* zeigt das für eine myeloische Leukämie typische Bild mit reichlichen Zellinfiltraten zwischen den Leberzellbälkchen, die sich in der Regel aus kleinen Zellen aufbauen, untermischt jedoch mit einzelnen grösseren Zellen mit unregelmässigem Kern. In den Portabindgewebiszonen keine Zellinfiltrate. In der *Milz* ist die normale Struktur ausgelöscht und man sieht eine starke Einlagerung myeloischer Zellen in der roten Pulpa; viele Zellen sind oxydasepositiv. Die *periostalen Infiltrate* bestehen aus ziemlich kleinen Zellen, die jedoch oft einen unregelmässigen Kern zeigen. Auch einzelne grössere Elemente sind zu sehen. Die Infiltratzellen sind in der Regel oxydasepositiv. — *Diagnose*: Myeloische Leukämie (Chloroleukämie)“.

Die makroskopische Untersuchung zeigte die charakteristischen grünen parostealen Geschwulstbildungen teils am Gesichtsskelett und teils auch in der Wirbelsäule.

Hier liegt also ein Fall von myeloischer Leukose mit Chloromenbildung und *Kranialnervensymptomen* vor.

#### Zusammenfassung.

1) Neurologische Symptome können bei Leukosen ziemlich oft vorkommen; nach SCHWAB und WEISS in 20,5 %.

2) Neurologische Symptome bei Leukose sind in mannigfachen Formen bekannt: Hirnblutungen, Hirnhautschäden, Kranialnervenschäden, Symptome infolge von Infiltraten in Gehirn und Rückenmark, Spinalmeningitiden, Rückenmarkblutungen und andere Rückenmarkschäden; diese Schäden können die verschiedensten Symptome auslösen: Reflexausfälle,

Pyramidenbahnsymptome, Parästhesien, Parese und Anästhesie, Herpes, meningeale Erscheinungen, Bewusstseinsstörungen, Tremor, Paralyse u. a. m.

3) Mit WILLI kann man sich diese Schäden und Symptome als das Ergebnis von Blutungen, leukotischen Infiltraten, parostealen Wachstums (in Schädel und Rückenmarkskanal) denken, nach LENGSELD u. a. oft auch als Folge erschwerter vasaler Durchblutung auf Grund erhöhter Viskosität des Blutes (was auch für Thrombosen prädisponieren muss).

4) Beschreibung von 6 Fällen des eigenen Materials:

a) 4 lymphatische Kinderleukosen (einer von diesen Fällen früher von JELKE beschrieben), von denen ein Fall Krämpfe, Nackenstarre und schliesslich Hemiplegie infolge einer subarachnoidealen Blutung zeigte; ein zweiter Fall hatte eine vorübergehende Hemiplegie (Hirnblutung?); ein dritter Fall zeigte einen soporösen Zustand, der nach dem Sektionsbefund zweifellos mit Purpura cerebri (Corpus callosum und Cerebellum) zusammenhing; der vierte Fall schliesslich hatte eine Parese des rechten Beines und später wiederholte rechtsseitige Krämpfe wie bei Jacksonscher Epilepsie.

b) 2 myeloische Kinderleukosen, von denen der eine Fall unter Symptomen ad mortem kam, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auf sehr starken, akut gesteigerten Hirndruck deuten; der zweite Fall (mit Chloromen) zeigte Kranialnervensymptome (Taubheit, Facialislähmung und Zungenparese sowie Sprechstörung).

## J. Haut- und Schleimhautveränderungen bei Leukose.

Neben den schon beschriebenen Haut- und Schleimhautblutungen kommen bei der Leukose bisweilen auch andere Veränderungen an Haut und Schleimhäuten vor, von denen einige unspezifisch, andere spezifisch leukotisch sind.

Die *unspezifischen* Hautveränderungen sind im grossen ganzen die gleichen, die man bisweilen bei fieberhaften Erkrankungen im allgemeinen sowie bei verschiedenen toxischen und allergischen Zuständen sieht. Solche Hautveränderungen haben

z. B. den Charakter skarlatinöser, urtikarieller oder bisweilen morbilliformer Exantheme, Pruritus (vgl. Beschreibungen von Mc KENNA, FORKNER).

Nach einer Einteilung von RASCH (1927) sieht man im allgemeinen folgende Hautveränderungen:

- 1) die leukotischen Geschwülste;
- 2) die juckenden, ekzem-pityriasisähnlichen Leukämiden sowie
- 3) Purpura und Ulzerationen.

In meinem Material sind unspezifische Hautveränderungen ab und zu beobachtet worden (von den so häufigen Hautblutungen sehe ich hier ab). Urtikarieller Ausschlag kam z. B. in den Fällen 1, 8 und 12 vor, skarlatinöser in den Fällen 1 und 2. Die aspezifischen Veränderungen sind von untergeordnetem Interesse, da sie kein Charakteristikum für die Leukose als solche darstellen.

Von grossem klinischem Interesse sind dagegen die *spezifischen Hautveränderungen* bei Leukose. Nicht zuletzt weil sie aus leukotischen Proliferationen bestehen, wodurch sie für die Diagnostik ausgewertet werden können, indem man nämlich die exzidierten Infiltrate histologisch untersucht.

Die älteste bekannte Beschreibung von spezifisch leukotischen Hautveränderungen hat BIESIADECKI (1876) gegeben; er beschrieb *multiple kleine leukotische Tumoren in der Haut bei lymphatischer(?) Leukose*.

Später sind zahlreiche einschlägige Beschreibungen veröffentlicht worden, von denen einige hier genannt seien.

Die weniger häufigen Hautveränderungen bei *myeloischer Leukose* beschrieb erstmalig BRUUSGAARD 1911 (zit. nach GOTTRON, 1937).

LINDBOM (1919) nennt als hauptsächliche Hautveränderungen bei Leukose *Hautinfiltrate* und *makulopapulöse Exantheme*. Er beschreibt ausserdem grünliche multiple Hautknoten bei ein paar Chloromenfällen.

MALMBERG (1925) hat ein paar Fälle von *myeloischer Leukose* bei Kindern beschrieben (die Fälle finden sich als Nr.

59 und 127 in meinem Material). In dem einen Fall, der einen 4monatigen Knaben betraf, wurde ein zirkumskriptes Infiltrat festgestellt, das jedoch nicht mit Bestimmtheit spezifisch war.

LATON (1926) beschreibt zwei akute lymphatische Leukosen bei einem 4- und einem 8monatigen Kinde; in beiden Fällen traten leukotische Infiltrate auf, in dem einen Falle im Capillitium, im zweiten Falle dagegen mit genereller Ausbreitung.

POYNTON und MONCRIEFF (1929) beschreiben einen Fall mit Noduli im Capillitium; diese verschwanden sub finem vitae.

WARREN (1929) hat in seinem Material (113 Fälle) eine — wahrscheinlich myeloblastische — Leukose bei einer 56jährigen Frau, die leukotische Infiltrate in Form von Noduli in der Mundschleimhaut, der Haut, der Zunge und den Lungen zeigte.

MATERNOWSKA und REDLICH (1930) haben eine Reihe von Leukosefällen veröffentlicht, von denen einer (Fall II) ein 7jähriges Mädchen betraf, das eine aleukämische Lymphadenose hatte; das Kind zeigte teils *multiple Hautinfiltrate im Gesicht* und ferner *lymphatische Infiltrate im Larynx*, die Heiserkeit verursachten.

H. OPITZ (1930) studierte 7 Fälle von kindlicher Leukose, und zwar 3 chronische und 4 akute Fälle. Er kam zu folgenden Schlüssen: die Hautveränderungen bei Leukosen sind in der Regel polymorph und unspezifisch, *nur wenige zeigen wirkliche Zellinfiltrate*; manche Kinder zeigen in verschiedenen Krankheitsstadien verschiedene Typen von Ausschlag; stärker hervortretend als Hautveränderungen sind Schleimhautaffektionen; besonders bei den akuten Formen findet man *nekrotische Angina und Pharynxschwellung*.

FR. R. SCHMIDT beschreibt 1931 einen seltenen Fall von lymphatischer Leukose bei einem 2jährigen Mädchen: zwei kleine Noduli mit glatter Oberfläche, jeder von der Grösse einer Haselnuss, an der Rückseite des Halses. Man hatte diese bereits bei der Geburt gesehen. Sie waren hart, frei beweglich und nicht an den darunterliegenden Geweben fixiert. *Die Farbe schwankte zwischen Braun und Purpur*. Diese No-

duli wurden exziiert und untersucht; sie zeigten Lymphocyteninfiltration. Drei Monate später traten zwei ähnliche Veränderungen am Rumpf und ausserdem mehrere in den Narben auf. Die Blutuntersuchung stellte eine progredierende Lymphocytose fest, die erhebliche Stärke hatte und von lymphatischem Typus war. Tiefe Röntgenbehandlung dezimierte die Infiltrate, doch 6 Monate nach der Ankunft im Krankenhaus starb das Kind unter dem voll entwickelten Bilde einer lymphatischen Leukose.

HICKEN und ELDBREDGE (1935) beschreiben eine akute myeloische Leukose bei einem 3jährigen Knaben; die Krankheit komplizierte sich durch *Noma* und *Streptokokkendermatitis*; die Verff. betrachten diese Veränderungen nicht als leukotische Vorgänge, sondern, wie gesagt, als Komplikationen.

WILLI hat spezifisch leukotische Hautveränderungen in 9:50 Fällen gefunden, und zwar bei 7:38 lymphatischen und 2:12 myeloischen Leukosen. Aspezifische exanthematische Hautveränderungen wurden bei 3 lymphatischen Leukosen festgestellt: 2 hatten Roseola wie bei Typhus, der dritte ein scarlatiniformes Exanthem, das 4 Tage lang bestand. In einem der Fälle mit Hautinfiltraten trugen die Veränderungen den Charakter *pyämischer Hautmetastasen*; histologisch erwiesen sich die Infiltrate als spezifisch leukotisch und abszedierten infolge örtlicher Infektion. — In 3 Fällen handelte es sich um *isolierte Geschwulstbildungen* „von Rappen- bis Frankensteinstückgrösse“. In einem von diesen Fällen verschwanden die Infiltrate ante exitum. — In den beiden übrigen Fällen lagen *über den ganzen Körper verstreute kleine bläuliche Hauttumoren* vor. — Zum Unterschied von den lymphatischen Leukosen sollen die myeloischen seltener mit spezifischen, dafür aber öfter mit aspezifischen Hautveränderungen einhergehen. Von WILLIS beiden Fällen zeigte der eine *kleine Knötchen im Capillitium und am Körper*, der zweite — neben dem MIKULICZschen Symptomenkomplex — *stark ausgebreitete, oberflächliche, bläuliche Hautinfiltrate im Capillitium, im Gesicht und am Rumpf*.

GOTTRON (1937) erwähnt neben mehreren anderen Hautsymptomen, „dass die leukämischen Tumoren als Akroderma-

tose, und zwar vornehmlich des Gesichts, in Erscheinung treten“. Ausserdem beschreibt er, wie Schleimhautinfiltrate von grosser Mächtigkeit auftreten können, vor allem an Gaumen und Zahnfleisch, ohne zu nekrotisieren. Als ein spezifisch leukotisches Hautsymptom nennt er auch *Erythrodermie*. Von Interesse ist, dass auch GOTTRON ebenso wie andere Autoren darauf hinweist, dass die mit spezifischen Hautveränderungen einhergehenden Leukosefälle so oft sub- und aleukämisch sind (multiple lymphatische Hautinfiltrate können vorliegen, ohne dass irgendwelche Blutveränderungen festzustellen sind, weshalb man sich fragen kann, ob es sich wirklich um Leukosen und nicht eher um „Lymphocyto“ handelt). Nach der Erfahrung desselben Autors neigen ausserdem leukotische Infiltrate dazu, sich in Narben anzusiedeln (nach Zoster, Scabies, Prurigo, Trauma usw.).

Mc KENNA (1937) fasst die Veränderungen bei Leukose zusammen und unterstreicht, dass sie mannigfaltiger Art sein können. Am häufigsten sind *Maculo-Papeln* oder *rotbraune Infiltrate*, die meist im Gesicht und an den Gliedmassen auftreten. In den hier genannten Hautveränderungen findet man das histologische Bild leukotischer Infiltration; die Veränderungen sollen bei lymphatischer Leukose häufiger sein als bei myeloischer, doch liegen auch Beschreibungen myeloischer Hautinfiltrate vor, z. B. von UNNA (1935). — Nach Mc KENNA findet man ferner die obengenannten aspezifischen Hautveränderungen; darüber hinaus wird ein Fall genannt, bei dem das Bild einer Dermatitis exfoliativa beobachtet worden war. — Schliesslich fügt Mc KENNA hinzu, dass die Hautveränderungen verschiedene Komplikationen in Form von Dermatiden, Abszessen, Nekrosen, Noma u. a. darstellen können.

KUSSURA-CHAIN (1940) beschreibt leukotische Infiltrate bei myeloischer Leukose eines 5 Mon. 20 Tage alten Knaben; die Hautinfiltrate, die sich mikroskopisch als leukotisch bedingt erwiesen, waren das Debütsymptom der Krankheit. Die Sektion bestätigte die Diagnose.

*Zoster bei Leukose* ist eine Hautaffektion, die mit oder ohne nachweisbare Veränderungen in Form von leukotischen Infil-

traten um die Spinalganglien und die hinteren Wurzeln des Rückenmarks herum vorkommen kann. Erstmals haben HEAD und CAMPBELL 1900 dies (bei einem Lymphosarkom) festgestellt, und später ist dieses Symptom von mehreren Autoren (FORKNER, KATZ u. a.) nicht nur bei Lymphosarkomen, sondern auch bei Leukose beobachtet und beschrieben worden.

Es ist bekannt, dass leukotische Infiltrate auch die Schleimhäute der Mund- und Rachenhöhle befallen können. Wie früher hervorgehoben wurde (s. S. 66), treten sie nach NAEGLI u. a. bisweilen dort auf. Es wurde auch bereits erwähnt, dass die Infiltrate im Larynx auftreten können (MATERNOWSKA und REDLICH).

Aus meinem Material kann ich über 3 Fälle mit typischen leukotischen Infiltraten berichten.

*Fall 9. 5jähr. Knabe. Lymphatische Leukose.*

Etwa 2 Mon. nach Krankheitsbeginn traten Schmerzen und eine Hautveränderung auf, bestehend aus einer *etwas schmerzhaften Infiltration der Weichteile* gleich unterhalb des linken Knies über der Tibia. Die Infiltration schien in die Tiefe zu gehen und liess sich nicht distinkt abgrenzen. Anfangs war nichts von einer Einschmelzung zu bemerken, nachdem aber die Veränderung ein paar Wochen bestanden hatte, nahm die Schwellung zu und es bildete sich eine grössere Blase; diese brach auf und aus der Tiefe kam eine ziemlich reichliche Menge Flüssigkeit. — Eine Röntgenuntersuchung zeigte, dass der darunterliegende Skeletteil — die Tibia — der Sitz eines grossen Destruktionsherdes war, weshalb ein Zusammenhang zwischen der fraglichen Skelettveränderung und dem Hautprozess anzunehmen sein wird.

Ausser diesem Infiltrat wurde noch ein weiteres, etwa *pfeinniggrosses blaurotes* am Bauch festgestellt.

Das *allgemeine klinische Bild* war das für die Leukose typische: Blutungen, Lymphknotenvergrösserungen und Hepato-Splenomegalie. *Hämatologisch* war eine schwere Anämie (Hb 12) und eine Lymphocytose bis zu 97 % zu verzeichnen; das weisse Blutbild zeigte Leukopenie bis mässige Leukocytose (1 900—19 800 pro cmm).

Die *Obduktion* (Doz. C. G. AHLSTRÖM) zeigte das typische Bild der lymphatischen Leukose mit reichlichen Lymphocyteninfiltraten in den untersuchten Organen (Lymphknoten, Leber, Nieren und Lungen wurden mikroskopisch untersucht).



In diesem Fall liegt also lymphatische Leukose mit Hautveränderungen vor, und zwar bestanden diese aus einem grösseren Infiltrat am linken Unterschenkel (nekrotisierend) sowie einem kleineren, blauroten am Bauch.

*Fall 13.* 1jähr. Mädchen. Lymphatische Leukose.

Von Interesse ist, dass eine Schwester des Vaters 1939 im Alter von 60 Jahren an Leukose starb (im Krankenhaus zu Kristianstad).

Die kleine Patientin wies ein für die lymphatische Leukose typisches Krankheitsbild auf: *klinisch* wurden Lymphknotenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie festgestellt; *hämatologisch* war eine fortschreitende Sekundäranämie und Lymphocytose bis zu 99 % zu verzeichnen; Leukocytengehalt 3 400—13 700 pro cmm. — Tod nach 3mon. Krankheit.

*Hautveränderungen:* disseminierte, oberflächlich liegende Verhärtungen, über denen die Haut blaurot verfärbt ist; die Verhärtungen finden sich teils im Gesicht, besonders um die Augen herum und an der Stirn, wo sie die Grösse von Zweifennigstücken haben; auf dem Scheitel eine krachmandelgrosse Verhärtung; mehrere über den ganzen Rumpf verstreute, hauptsächlich um den Hals und an der Brust sowie an den proximalen Teilen der Gliedmassen, schliesslich in geringerer Zahl an Unterarmen und Unterschenkeln.

Nachdem die Patientin während 1—2 Wochen mit Salvarsan behandelt worden war, zeigten die Infiltrate die Tendenz zu verschwinden, doch nahmen sie dann an Zahl und Grösse wieder zu und bekamen eine dunkler rotblaue Farbe; das Infiltrat unter dem rechten Auge nahm die Grösse einer Pflaume an, es war von sehr fester Konsistenz und nicht an der Unterlage fixiert. (Sub finem vitae bekam die Patientin ausserdem ein allgemeines skarlatinöses Exanthem, das 4 Tage andauerte, worauf die Schuppenbildung begann.)

*Pathol.-histologische Untersuchung* (Prof. LINDAU): Exzidiertes Hautinfiltrat und exzidiierter Lymphknoten: Im Infiltrat „Rundzelleninfiltrate von leukämischem Charakter“; der Lymphknoten „sehr reich an Zellen, die normale Struktur ist aufgehoben; die Zellen sind etwas grösser und heller als gewöhnliche Lymphocyten; eine gewisse Anzahl Mitosen. Das Bild stimmt gut mit einer lymphatischen Leukämie überein.“

Dieser Fall weist also teils disseminierte, über den ganzen Körper verbreitete kleinere Hautinfiltrate von spezifischem Typus auf, teils auch aspezifischen (skarlatinösen) Ausschlag.

*Fall 113.* 10 Mon. altes Mädchen. Lymphatische Leukose. Schon in einem frühen Stadium der Krankheit trat eine *pfenniggrosse, blaurote, prominente Effloreszenz an der Stirn* in Erscheinung, und kurz darauf entstanden mehrere ähnliche Bildungen an *Stirn, Capillitium und Nacken*; später sah man eine ähnliche noch am *linken Oberarm*; ausserdem 20 kleinere, nicht prominente, diffuser begrenzte, bläulich verfärbte Flecken am Rumpf.

Die Schleimhaut an der Gaumenvölbung wies ein Infiltrat auf (das leider später nicht histologisch untersucht worden ist).

Das klinische Bild trug in allen Punkten den Charakter der akuten Leukose: Blutung, Lymphknotenvergrösserungen und Hepatosplenomegalie. — *Hämatologisch* zählte man 80 000 Leukocyten, darunter 93,6 % lymphatische Zellelemente.

*Pathol.-histologische Untersuchung* (Dr. FORSELIUS): „Haut: Bedeutende lymphocytäre Infiltrate, teils im Fett, teils und vor allem um Haar- und Schweissdrüsen.“

Hier liegt also eine lymphatische Leukose mit blauroten Hautinfiltraten vor, die im Laufe der Krankheit an immer zahlreicheren Stellen auftreten. Ihr Charakter als leukotische Infiltrate ist histologisch bestätigt. Ausserdem ein Infiltrat der Gaumenschleimhaut.

#### Zusammenfassung.

1) Bei der Leukose können sowohl aspezifische als spezifische Hautveränderungen auftreten.

2) Bei den aspezifischen Hautveränderungen handelt es sich, ausser um Purpura, um urtikariellen, skarlatinösen, morbilliformen oder sogar exfoliativen Ausschlag oder um Pruritus.

3) Die spezifischen Hautveränderungen bestehen gewöhnlich aus verschiedenen grossen, oft braunroten oder blauroten, mehr oder weniger ausgedehnten Maculopapeln sowie aus grösseren Infiltraten, die bisweilen nekrotisieren; histologisch handelt es sich um leukotische Zellinfiltrate, und man sieht sie häufiger bei lymphatischer als bei myeloischer Leukose.

4) Zoster kommt bisweilen bei Leukose vor, mit oder ohne leukotische Zellinfiltration der Ganglienzellen und der hinteren Rückenmarkswurzeln.

5) Schleimhautinfiltrate der Mundhöhle (gewöhnlich des Gaumens) und der oberen Luftwege (z. B. im Larynx) sind ebenfalls festgestellt worden.

6) Das Material des Verfassers weist teils Fälle mit *aspezifischen* Hautveränderungen auf, und zwar purpuraähnliche, urtikarielle und scarlatinaähnliche, teils Fälle mit *spezifischen Infiltraten*:

a) in einem Fall fand sich ein grösseres Weichteilinfiltrat über einem Destruktionsherd der Tibia, sowie ein kleineres braunrotes Infiltrat in der Bauchhaut;

b) in einem zweiten Fall universell disseminierte blaurote kleinere Infiltrate;

c) in einem dritten Fall kündigte ein ursprünglich solitäres leukotisches blaurotes Infiltrat das Zustandekommen disseminierter Infiltrate vom selben Typus an.

7) Durch histologische Untersuchung hat der leukotische Infiltrationsprozess in den beiden Fällen, die mikroskopisch untersucht worden sind, sichergestellt werden können.

#### K. Skelettveränderungen.

Ein sehr wichtiges Symptom bei kindlichen Leukosen sind die nicht ganz selten bei diesen Krankheiten festzustellenden *Skelettveränderungen*.<sup>1</sup>

In älterer Zeit kannte man solche leukotischen Skelettveränderungen eigentlich nur im Zusammenhang mit *Chloromen*, und es dauerte übrigens recht lange, bis man erkannte, dass das Chlorom eine Krankheit ist, die auf der Basis einer Leukose entsteht, gewöhnlich oder vielleicht immer einer myeloischen.

1883 beschrieb WALDSTEIN „Chloroleukämie“, 1885 v. RECKLINGHAUSEN.

Zu den frühesten Beobachtungen von röntgenologischen

<sup>1</sup> In einem Aufsatz „Zur Kenntnis der Skelettveränderungen bei kindlicher akuter Leukose“ (Act. Pæd. 30/II 1942) habe ich kürzlich diese Skelettveränderungen bei Leukose eingehender abgehandelt, weshalb ich mich hier kürzer fasse.

Skelettveränderungen bei typischer Leukose dürfte die von HAENISCH und QUERNER (1919) mitgeteilte gehören. An Autoren, die Befunde von Skelettveränderungen in mehreren Fällen zusammengestellt haben, seien die folgenden genannt: MARTHA WOLLSTEIN (1932), SNELLING und BROWN (1935), BATY und VOGT (1935), WILLI (1936), HOOFT und VERHOESTRAETE (1940), APITZ (1938), GAEFFERTH (1941).

Von den Chloromen, bei denen es sich ja um ziemlich einzigartige Erscheinungen handelt, abgesehen, kann man bei den Leukosen in der Hauptsache folgende Typen von Skelettveränderungen finden:

- 1) Destruktionsherde;
- 2) periostale Auflagerungen;
- 3) sog. „Rarefikations- oder Aufhellungszonen“ (BATY und VOGT, GAEFFERTH) sowie
- 4) Osteosklerose (ZYPKIN, APITZ u. a.).

Bei den Destruktionsherden handelt es sich meist um kleinere oder grössere umschriebene Aufhellungsherde hier und dort in verschiedenen Skeletteilen; am besten pflegt man sie in der Spongiosa der langen Röhrenknochen zu sehen, die dann einen „wurmstichigen“ Eindruck macht. Es können sogar Arrosionsherde entstehen, die zu Spontanfrakturen führen (LUNDHOLM u. a.).

*Periostale Auflagerungen* sind ein häufig erhobener Befund längs den Diaphysen der langen Röhrenknochen, wo sie am leichtesten festzustellen sind, doch findet man sie auch an anderen Skeletteilen.

Die sog. „Rarefikations- oder Aufhellungszonen“ stellen ein bedeutsames Symptom dar, das zuerst von BATY und VOGT (1935) beachtet worden ist; sie beschrieben eine 2—5 mm breite Aufhellungszone in der Metaphyse, die parallel zur Epiphysenlinie verlief. Solche „Rarefikationszonen“ sind dann von mehreren Autoren gemeldet worden, u. a. von GAEFFERTH (1941) (Arch. Kinderheilk. 122: 94).

*Osteosklerose* in Form einer Ausfüllung der Markhöhle mit fibrösem Gewebe oder Spongiosabälkchen ist ebenfalls bei einer

Anzahl sowohl myeloischer als lymphatischer Leukosen beschrieben worden (u. a. von ZYPKIN, 1928; APITZ, 1938); die Differentialdiagnose ist hier schwierig, nicht zuletzt die Abgrenzung gegen die sog. ALBERS-SCHÖNBERGSche „Marmor-knochenkrankheit“, deren Ähnlichkeit mit aleukämischer Myelose sehr gross ist.

*Differentialdiagnostisch* kommen bei solchen Skelettveränderungen mehrere andere Krankheitszustände in Frage: Skorbut, septische Osteomyelitis, Stillsche Krankheit (WENDT), Neuroblastom, Hyperparathyreoidismus, möglicherweise Erythroblastose und Icterus haemolyticus congen. (BATY und VOGT.) Ähnliche Veränderungen kann man auch bei der osalen Form der Gaucherschen Krankheit (af KLERCKER u. a.) sowie bei verschiedenen anderen Krankheiten des retikuloendothelialen Systems (SIWE, LETTERER) sehen. *Die Skelettveränderungen sind also nicht pathognomonisch für Leukose.* Als nicht allzu seltene Teilerscheinungen bei Leukosen sind sie aber wichtig. Einerseits können sie irreführen, da sie die Gedanken auf Arthritiden (nicht zuletzt Polyarthritiden), Osteitiden oder Osteomyelitiden lenken können (SNELLING und BROWN, APITZ, u. a.); *andererseits aber können sie das Bild akuter Leukosen vervollständigen.*

*Pathologisch-anatomisch* bestehen die Destruktionsherde und die periostalen Auflagerungen aus spezifisch leukotischer Infiltration (ERB und BROWN, APITZ). Bei den „Rarefikationszonen“ dagegen liegt anscheinend keine solche Spezifität vor (GAEFFERTH).

Einige der Fälle meines Materials, bei denen Skelettveränderungen bestanden haben, sind teils schon in dieser Arbeit und teils in meinem kürzlich erschienenen Aufsatz, auf den ich bereits hingewiesen habe, abgehandelt worden. Eine ganz kurze Erwähnung dürfte hier am Platze sein.

*Fall 15*, ein 6jähriger Knabe mit *Chloroleucosis myeloica*, ist in Kap. VI: I (S. 143) beschrieben worden. In diesem Falle bestanden der direkten Inspektion sichtbare Tumoren am Schädel, und bei der Sektion fand man Chloromengeschwülste auch im Rückenmarkkanal; das Symptomenbild umfasste u. a. neurologische Symptome, unter denen Taubheit besonders hervorstach.

*Fall 13* (= *Fall 1* meiner früheren Arbeit) war ein 1jähriges Mädchen, das in Kap. VI: J (S. 151) erwähnt worden ist. Das Kind litt an *akuter lymphatischer Leukose* mit zahlreichen Hautinfiltraten.

*Röntgenologische Skelettbefunde:* „Am Hand- und Fuss skelett multiple rundliche stecknadelkopfgrosse Aufhellungen der Knochenstruktur.“ (Doz. HELLMER).

Siehe Abb. 18!



Abb. 18. Multiple Aufhellungen in der Knochenstruktur des Handskeletts.

*Fall 1* (= *Fall 2* meiner früheren Arbeit).

3jähr. Mädchen mit *akuter lymphatischer Leukose*; die Diagnose hämatologisch und pathol.-anatomisch bestätigt.

*Röntgenuntersuchung des Skeletts:* „Kleinere, hauptsächlich wohlumschriebene Aufhellungen, über einen grossen Teil des Skeletts verstreut: die Fingerphalangen, Metacarpalia, Ober- und Unterarmknochen, Femora und Unterschenkelknochen. In geringerem Ausmass in den Metatarsalien. Die Aufhellungen liegen überwiegend in der Spongiosa, die stückweise eine blasige Struktur bekommt. An einigen Stellen finden sich oberflächliche Usuren auch in der



Abb. 19. Multiple Spongiosaaufhellungen in Femur und Tibia.

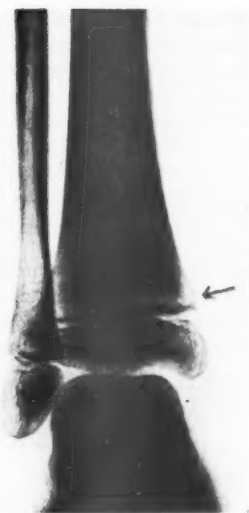


Abb. 20. „Rarefikationszone“ in der distalen Tibiametaphyse.

Corticalis (linke Hand). Lamelläre Aufspaltung der Compacta an den Unterarmknochen. — Wirbelsäule, Epiphysen, Unterkiefer und Schädel ohne sichtbare Veränderungen.“

Siehe Abb. 19.

*Fall 137 (= Fall 3 meiner früheren Arbeit).*

7jähr. Knabe mit *akuter lymphatischer Leukose* (Beschreibung des Falles in Kap. VI: H, S. 135 dieser Arbeit).

Anamnestisch ist von Interesse, dass der Patient im Zusammenhang mit Fieber und Prostration starke Schmerzen in den Oberarmen hatte, die zunächst an eine *Osteomyelitis* oder eine schwerere *Arthritis* denken liessen.

Hämatologisch zeigte der Fall das Bild einer Leukose (die Diagnose ist durch das Myelogramm, das bei zwei verschiedenen Gelegenheiten im Präparat untersucht wurde, bestätigt; leider widersetzten sich die Angehörigen entschieden einer postmortalen Untersuchung, die hinsichtlich der Skelettveränderungen von grossem Interesse gewesen wäre).

*Röntgenologische Untersuchung* (Doz. HELLMER): Ausser einer erbsengrossen umschriebenen Aufhellung im rechten Humerus, periostaler Auflagerung längs den Tibiadiaphysen und angedeutet keilförmigen Wirbelkörpern sieht man eine *Aufhellungszone* entsprechend der von BATY und VOGT beschriebenen; am deutlichsten stellt sich die letztgenannte Veränderung in der distalen Tibiametaphyse parallel zur Epiphysenlinie dar; eine ähnliche Aufhellungszone sieht man indessen auch an anderen Stellen des Skeletts, u. a. längs der Crista iliaca und im Os pubis.

Siehe Abb. 20!

#### Zusammenfassung.

1) Ausser *Chloromen*, die zweifellos mit vollem Recht zu den leukotischen Skelettveränderungen gezählt werden, treten bei Leukosen nicht selten verschiedene Skelettveränderungen auf, und zwar

- a) Destruktionsherde, vor allem in der Spongiosa;
- b) periostale Auflagerungen;
- c) „Rarefikations- oder Aufhellungszonen“ in der Metaphyse und
- d) Osteosklerose.

2) Die unter a) und b) genannten Veränderungen sind, wenn sie bei Leukose vorkommen, rein leukotischen Charakters; die unter c) erwähnte „Rarefikationszone“ hat dagegen, soweit man bisher hat beurteilen können, kein spezifisch leukotisches Korrelat, ist aber trotzdem diagnostisch recht wertvoll; die Osteosklerose (d), die aus fibröser oder osteo-spongiöser Umwandlung („Eburneation“) des Knochenmarks besteht, hat an und für sich kein direkt spezifisches Aussehen.

3) Beschreibung von 4 eigenen Fällen:

a) ein Fall von *Chloroleucosis myeloica* mit Geschwulstbildungen am Schädel und im Rückenmarkskanal, die neurologische Erscheinungen, vor allem Taubheit, hervorriefen;



b) drei Fälle mit kleineren und grösseren *Destruktionsherden* im Skelett bei akuter lymphatischer Leukose; diese Herde treten hauptsächlich im Handskelett und in der Diaphyse der langen Röhrenknochen, besonders in der Spongiosa, auf; ferner mit *periostalen Auflagerungen*, hauptsächlich längs den Diaphysen der langen Röhrenknochen, doch auch im Handskelett; schliesslich mit einer „*Rarefaktionszone*“, die parallel zur Epiphyse in der Metaphyse der Tibia und des Beckenknochens verläuft;

c) klinisch können die Skelettveränderungen Symptome hervorrufen, die zu diagnostischen Irrtümern führen können, indem sie eine Osteoarthritis vortäuschen (die Destruktionsherde können sogar den Knochen so arrodierten, dass es zu Spontanfrakturen kommt).

#### L. Sonstige leukotische Organveränderungen.

Es sind noch eine ganze Reihe anderer Organveränderungen leukotischen Ursprungs beschrieben, besonders bei den adulten Formen. Hierher gehören z. B. leukotische Veränderungen der *Magen- und Darmschleimhaut*, wie sie schon von SCHREIBER (1854), FRIEDREICH, BÖTTCHER, VIRCHOW, MATTEI und PELLIZARI, ISAMBERT und ROBIN, MOSLER (zit. nach BIESIADECKI) beschrieben worden sind.

a) *Leukotische Tumoren im Darm* sind erstmalig von BIESIADECKI (1876) beschrieben worden. WELLS und MAVER (1904) haben das Schrifttum über postmortal untersuchte Fälle von Leukose durchmustert und festgestellt, dass 35 von 238 Fällen gastro-intestinale Veränderungen wechselnder Art gezeigt hatten, von leichter Schleimhautschwellung und Schwellung der Lymphfollikel bis zu starker lymphatischer Hyperplasie des ganzen Verdauungskanal. Später sind noch mehrere ähnliche Fälle mitgeteilt worden.

FORKNER (1934) hat einen Fall von akuter Monocytenleukose beschrieben, bei dem ein leukotischer Knoten im Rectum festgestellt worden war. Ähnliche Befunde sind nach

FORKNER auch von HAINING, KIMBALL und JANES (1935) erhoben worden.

b) **Leukotische Veränderungen der Zungenfollikel und Tonsillen** haben v. RECKLINGHAUSEN, MOSLER, KRIBBEN (1857) (zit. nach BIESIADECKI) beschrieben; von diesen beiden leukotischen Organveränderungen ist wenigstens die Tonsillarleukose wohlbekannt.

c) **Leukose mit Lungenveränderungen.** Leukotische Lungenveränderungen sind in einer nur ziemlich spärlichen Anzahl von Fällen beschrieben worden. In dieser Arbeit habe ich bei der Beschreibung der Mediastinaltumoren (S. 99) diese Frage schon gestreift. Unter meinen Fällen kann ich indes keine finden, die nachweislich durch leukotische Infiltration des Lungenparenchyms verursacht gewesen wären.

In dem Fall von JOACHIM und LOEWE (1927) handelte es sich um eine 38jährige Frau mit akuter myeloischer Leukose, deren Krankheitsbild durch Lungenveränderungen beherrscht wurde, die klinisch mit Dyspnoe, Husten und rubiginösen Sputa einhergingen, und röntgenologisch fand man an den Lungen pneumonieähnliche Infiltrate von migrierendem Typus. Die Sektion stellte rundliche Infiltrate in beiden Lungen fest; mikroskopisch bestanden die Infiltrate aus Bindegewebe, das von myeloischen Zellelementen umgeben war.

ADLERCREUTZ und BERGENDAL (1942) haben einen Fall von myeloischer Leukose bei einem 9jährigen Mädchen beschrieben, bei dem röntgenologisch vorübergehende Lungeninfiltrate festgestellt wurden, die anfangs ballförmig und später konfluierend, wolkig waren; die Veränderungen kamen und gingen parallel mit Besserung und Verschlimmerung des Blutbildes, das zeitweilig den Charakter einer *myeloischen Leukose* mit myelogenen Zellelementen aller Entwicklungsstufen und zeitweilig den Charakter einer *Myeloblastenleukose* mit „Hiatus leucaemicus, NAEGELI“ hatte. Leider konnte der Fall wegen des Widerstandes der Eltern nicht autoptisch untersucht werden.

d) **Leukose mit Herzveränderungen.** Beschreibungen von Leukosen, bei denen das Herz durch den leukotischen Prozess in Mitleidenschaft gezogen war, liegen vor. Von Interesse ist, dass nicht nur der Herzmuskel, sondern auch das Endokard der Sitz leukotischer Infiltration sein kann.

REIM (1916) beschreibt einen 37jährigen Patienten mit akuter lymphatischer Leukose (Krankheitsdauer 3 Mon.), wo das Herz keine klinisch erkennbaren Veränderungen (bei physikalischer Untersuchung) zeigte, die Sektion aber leukotische Infiltrate im Endokard feststellte: „Die Trikuspidalsegel zu starren, knolligen Massen verdickt.“

KÖBERLE (1937) beschreibt den Fall eines 17jährigen jungen Mannes mit leukotischen Infiltraten in sämtlichen Herzklappen bei *myeloischer Leukose*. Die Infiltrate waren in der Mitralklappe besonders gross, in der Trikuspidalis sowie in den Aorten und Pulmonalklappen kleiner. Klinisch war ein systolisches Geräusch an der Herzbasis festgestellt worden, das der Verf. auf die genannten Veränderungen zurückführt.

MOESCHLIN und ROHR (1939) sahen Knotenbildung (myeloblastische) im Herzmuskel bei einem Fall von myeloischer Leukose (Fall 17).

Aus meinem eigenen Material sind über die schon beschriebenen Organsymptome hinaus keine weiteren zu erwähnen. Soviel lässt sich aber sagen, dass man offenbar noch andere Organsymptome als die in dieser Arbeit erwähnten erwarten kann, und es sei hier an die Worte erinnert, mit denen NÄGELI sein Kapitel über die Leukose abschliesst: „Schliesslich dürfte kein Organ verschont bleiben, wenn auch die Beteiligung in einzelnen Fällen sehr variiert.“

#### M. Körpertemperatur und Grundumsatz bei Kinderleukosen.

Über den Fieberverlauf bei kindlicher Leukose ist zu sagen, dass Temperaturerhöhungen zu den Charakteristika des klinischen Bildes gehören. Wie WILLI hervorhebt, kommen in dem Verlauf kindlicher Leukosen fast stets kürzere oder längere *Fieberperioden* vor. Dieses Fieber bei Leukose ist, wie

ENGELBRETH-HOLM (1939) hervorhebt — ohne sich dieser Auffassung selbst anzuschliessen —, ein Symptom, auf das sich die Vertreter der Auffassung von der infektiösen Ätiologie der Leukose zu berufen pflegen.

VLADOS und SCHUKANOWA (1935) haben dem Verlauf des Fiebers bei Leukose besonderes Interesse gewidmet und erklären, dass Fieber bei Leukosen vorkommt, *bei denen kein infektiöser Vorgang nachzuweisen ist*. Sie meinen, dass Stoffwechselstörungen, besonders Anomalien im Purinumsatz, sich geltend machen und vielleicht in Zusammenhang mit dem Fieber stehen.

OLMER und BOUDOURESQUES (1937) haben ebenfalls den Gang des Fiebers in einer Anzahl von Fällen mit chronischer myeloischer Leukose studiert; sie finden, dass sich das Fieber ziemlich wechsellvoll verhalten kann; man sieht Fälle mit terminalem Fieber und Fälle mit sporadischen Fieberattacken im Laufe der Krankheit, gefolgt von spontanem oder durch Behandlung (speziell Röntgen) herbeigeführtem Rückgang. Die Fieberperioden, die nach alter Erfahrung von Myeloblastose begleitet zu sein pflegen (NÄGELI u. a.), können nach diesen Autoren auftreten und verschwinden, ohne dass das leukotische Blutbild irgendwelche Veränderungen erfährt, d. h. die Myeloblastose kann ausbleiben. OLMER und BOUDOURESQUES sind der Ansicht, dass der Verlauf des Fiebers bei Leukose ein noch ungelöstes Problem darstellt.

WILLI versucht einen Zusammenhang zwischen diesen Fieberperioden und Veränderungen des leukotischen Blutbildes zu sehen: die Fieberperioden werden sozusagen durch leukämische Exazerbationen (mit starker Leukocytose) angekündigt und treten erst nach Abklingen dieser Exazerbationen auf. Analog zu diesem Befund sieht er, dass aleukämische Leukosen in der Regel mit kontinuierlichem Fieber verlaufen. Indessen hebt WILLI hervor, dass *die Temperaturkurve der Kinderleukose meistens einen sehr unregelmässigen Verlauf hat*, eine Folge der komplizierenden Infektionen, die sich zu den Leukosen gesellen, besonders zu den akuten, und zwar infolge der Immunitätsschwächung bei diesen Krankheiten. Die Pe-

riedizität, mit der die Fieberanfälle bei Leukosen auftreten, scheinen bei Kindern seltener zu sein als bei Erwachsenen.

ASK-UPMARK (1938) hat in einer grösseren Arbeit das periodische Fieber einem Studium unterzogen. Eine grosse Gruppe von Krankheiten, die solche Fieberperioden zeigen, sind u. a. gerade viele Blutkrankheiten, namentlich chronische Leukosen sowohl myeloischen als lymphatischen Ursprungs. Ohne dass akzidentelle Momente wie komplizierende Infektionen oder andere Insulte festzustellen wären, zeigen manche Leukosen eine mehr oder weniger deutlich regelmässige Periodizität im Auftreten der Fiebererhöhungen, die mehr oder weniger akzentuiert sind. ASK-UPMARK weist auf die Bedeutung hin, die in diesem Zusammenhang dem retikuloendothelialen System und vor allem dem Knochenmark, dem grössten Organparenchym des Organismus, das ja bei den Leukosen stark beteiligt ist, beizumessen sein dürfte; auch das wärme-regelnde Zentrum des Gehirns dürfte bei dem eigenartigen Verlauf des Fiebers eine Rolle spielen; ebenso wird ein Zusammenhang zwischen dem Fieber und dem bei den Leukosen erhöhten Stoffwechsel, der u. a. einen grösseren Stickstoffverbrauch mit sich bringt, vorhanden sein.

Einen *gesteigerten Grundumsatz* findet man regelmässig bei Leukosen (ebenso wie bei metastasierenden Tumoren). U. a. hat ASCHKENAZY (1940) den Grundumsatz bei verschiedenen Leukoseformen studiert und regelmässig eine mässige Steigerung desselben gewöhnlich auf etwa +40 % (der niedrigste beobachtete Wert war +18 %, der höchste +68 %) gefunden; dies gilt sowohl von akuten wie chronischen myeloischen und lymphatischen Leukosen.

Ein Faktor, der theoretisch vielleicht bei der Diskussion des Fiebers bei den Leukosen beachtet zu werden verdient, ist das Leukose-,virus“, das durch die Experimentalpathologie, deren gesammelte Ergebnisse ausführlich von ENGELBRETH-HOLM (Ergebn. d. Leukoseforsch. d. letzt. Jahre, 1939) dargelegt worden sind, eine sehr bedeutsame und interessante Stellung in der Leukoseforschung erhalten hat. Der Zusammenhang zwischen einem Virus und Fieber erscheint mir hier um

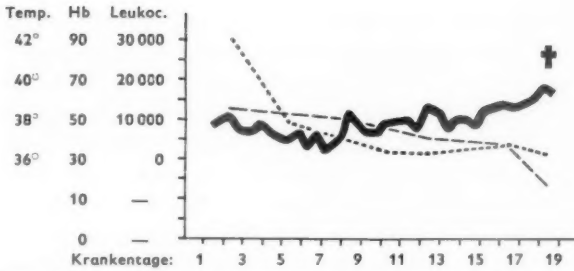
so eher denkbar, als es gelungen ist, in Säugetierversuchen (ebenso wie bei Vogelversuchen) nicht nur Leukosematerial mit positivem Ergebnis auf gesunde Tiere zu überimpfen, sondern auch durch ein zweckentsprechendes Verfahren bei den Impfungen eine Art von Immunität zu erzeugen (in Schweden hat G. LINDSTRÖM, 1927, solche Versuche gemacht).

Die Fälle meines Materials zeigen hinsichtlich des Temperaturverlaufs den gleichen wechselnden Charakter, den LINDBOM (1919) bei seinen Fällen sah: die allermeisten gehen mit Fieber einher, vereinzelte Fälle verlaufen jedoch ohne Fieber; in manchen Fällen tritt Fieber erst gegen Ende der Krankheit auf. Die Fieberkurve hat ein sehr unterschiedliches Aussehen, und es gibt keinen für die Krankheit charakteristischen Typus: bisweilen „hohe Continua, die zusammen mit der Milzvergrößerung an Typhoidfieber erinnern kann; bisweilen hat das Fieber mehr septischen Typus mit grossen Remissionen und Intermissionen, in anderen Fällen schliesslich verhält es sich völlig regellos.“

Die Abb. 21 a, b und c zeigen einige Beispiele von Fieberverläufen in Fällen meines Materials; die Diagramme beleuchten gleichzeitig die Schwankungen der Hb- und der Leukocytenwerte im Verhältnis zum Fieberverlauf; wie man sieht, folgen die Schwankungen der Leukocytenzahl keiner bestimmten Regel; der Hb-Wert neigt, wie schon erwähnt wurde, dazu, im Verlauf der Krankheit abzusinken.

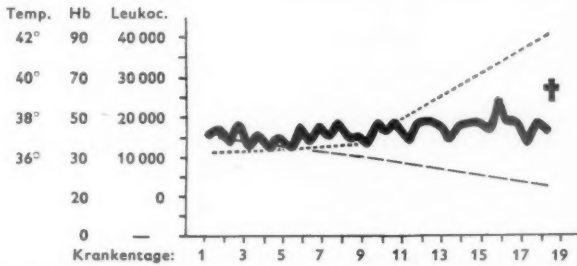
Periodisches Fieber zeigt sich bei akuter Leukose nicht so oft, wie man es in manchen Fällen von chronischer Leukose sehen kann. Wo dieser Fieberverlauf bei akuter Leukose auftritt, dürfte es schwer sein, die Einwirkung akzidenteller Faktoren auszuschliessen; eine komplizierende Pyurie oder andere interkurrente Infektionskrankheiten gehören ja zu den obligaten Akzidenten der akuten Leukose, und ihre Rückwirkung auf den Temperaturverlauf muss sich natürlich verschiedenartig gestalten.

Der *Grundumsatz* ist in einem meiner Fälle untersucht worden, und zwar in *Fall 137*, über den auf S. 135 und S. 157 in den Kapiteln über Parotisschwellung und Skelettverände-



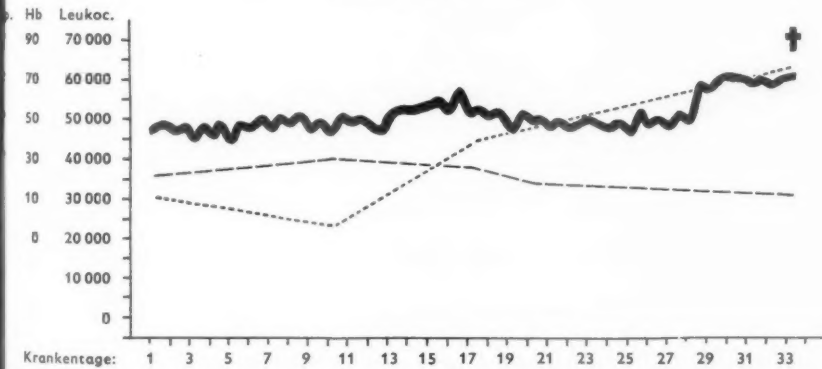
Steigende Temp., Absinken des Hämoglobins und der Leukocytenzahlen sub finem vitæ.

Abb. 21 a. Fall 97. (Lymph. Leukose.)



Temp. am meisten afebril, Absinken des Hämoglobins und Steigen der Leukocytenzahlen sub finem vitæ.

Abb. 21 b. Fall 16. (Lymph. Leukose.)



Steigende Temp., Absinken des schon anfänglich niedrigen Hämoglobins und Steigen der Leukocytenzahlen.

Abb. 21 c. Fall 15. (Myeloblastenleukose (mit Chlorom).)

— Temp. — — — Hb. - - - - - Leukocyten.

rungen bei Leukosen berichtet worden ist. Der Patient, ein 7jähriger Knabe mit *akuter lymphatischer Leukose*, zeigte bei Untersuchungen erhöhte Grundumsatzwerte, und zwar am 15.4. 1942 +46 % und am 18.4.1942 +44 %. Diese Zahlen stehen im Einklang z. B. mit den Befunden von ASCHKENAZY. Für das Studium des Fiebers und des weissen Blutbildes bei Leukose ist derselbe Fall von Interesse, da hier eine interkurrente Infektionskrankheit (Parotitis epidemica) eine scheinbare und vorübergehende „Normalisierung“ des Leukocytenbildes im Zusammenhang mit dem durch die Infektion verursachten Fiebers bewirkte (siehe Abb. 17, S. 136).

#### Zusammenfassung.

Fieber und ein mässig erhöhter Grundumsatz gehören zum klinischen Bilde der Kinderleukose.

Der Fieberverlauf ist bei der kindlichen Leukose ein sehr wechselvoller; periodisches Fieber kann vorkommen, doch ist es nicht besonders häufig und vor allem schwer zu erklären, da es nicht leicht ist, das Vorhandensein akzidenteller Faktoren und deren fiebererzeugende Bedeutung auszuschliessen. Bei der Erörterung der Ursachen des Fiebers bei Leukose richtet sich das Interesse u. a. auf das Geschehen im retikulo-endothelialen System und vor allem im Knochenmark, das an den leukotischen Prozessen sehr tiefgreifend beteiligt ist; andere Faktoren, wie die Bedeutung des wärmeregelnden Zentrums des Gehirns, des Leukose„virus“ sowie des Grundumsatzes, werden ebenfalls in der Diskussion über dieses „Fieberproblem“ erörtert, eine Diskussion, die bisher noch keine grössere Klarheit erbracht hat.

#### N. Blutsenkungsreaktion (SR) bei Kinderleukosen.

Nach NORDENSON (1940) u. a. ist der SR-Wert bei akuten und gewöhnlich auch bei chronischen Leukosen stark erhöht, besonders im Endstadium.

Da die Leukosen fieberhaft verlaufen, überrascht diese Er-



höhung des SR-Wertes nicht. An und für sich bietet die Senkungsreaktion bei diesen Krankheiten kein grösseres Interesse, höchstens insofern, als möglicherweise eine normale oder nur wenig beschleunigte SR in gewissen Fällen denkbar wäre. Die Frage lautet also: *kann ein nur mässig erhöhter oder gar normaler SR-Wert in zweifelhaften Fällen die Diagnose „Leukose“ ausschliessen?*

Ich habe mein Material unter diesem Gesichtspunkt durchmustert, um Klarheit darüber zu gewinnen, wie sich die SR bei kindlicher Leukose verhält.

Wie aus nachstehender Übersicht hervorgeht, sind bei der Bestimmung der SR in meinem Material verschiedene Methoden zur Anwendung gelangt.

Die Relation zwischen den drei Methoden zur SR-Bestimmung, die Einstundenwerte in mm angeben, erhellt aus der nachstehenden Tabelle, in der das WESTERGRENSCHE Verfahren mit dem STRÖMSCHEN und dem LANDAUSCHEN verglichen wird.

Vergleich zwischen den SR-Werten nach WESTERGREN, STRÖM und LANDAU:

WESTERGREN		STRÖM		LANDAU	
0—35	entspricht	0—35	und	0—23	mm/1 Stde.
35—50	»	35—45	»	23—27	»
50—60	»	45—50	»	27—28	»
60—75	»	50—55	»	28—31	»
75—95	»	55—60	»	31—35	»
über 95	»	über 60	»	über 35	»

Im ganzen gilt für den Normalwert der SR, dass er bei allen drei Verfahren unter 10 mm/1 Stde. liegt.

Bei der Gruppierung der SR-Werte in meinem Material habe ich folgende Normen aufgestellt:

„*Normale SR*“: 0—9 mm/1 Stde. nach LANDAU, WESTERGREN, STRÖM;

„*Mässig schnelle SR*“: 10—24 mm/1 Stde. (LANDAU), 10—39 mm/1 Stde. (WESTERGREN, STRÖM);

„*Schnelle SR*“: 25 mm/1 Stde. od. schneller (LANDAU), 40 mm/1 Stde. od. schneller (WESTERGREN, STRÖM).

Tabelle 16.

## SR bei Leukosen (55 Fälle).

L = Mikro-SR nach LANDAU; S = Mikro-SR nach STRÖM;

W = SR nach WESTERGREN.

Fall Nr.	SR mm/1 Stde.		Me- thode	Fall Nr.	SR mm/1 Stde.		Me- thode
	höchster Wert	niedrig- ster Wert			höchster Wert	niedrig- ster Wert	
1	50		L	43	158	8	W
2	50		L	45*	139	107	W
8	51	42	L	46	165	67	W
9	56	45	L	72		47	W
10*	50		L	73		78	W
11*	34	17	L	75		12	W
12*	37		L	77		82	W
13	34	32	L	85		42	W
17*	25	2	L	88		95	W
28	51		L	91	165	59	W
29	10	4	L	97		35	W
62	25		L	101		76	W
98	32	25	L	115*	6	2	W
99	41		L	116		43	W
100*	25	25	L	117*	44	36	W
106	43	38	L	129	137	55	W
107	41	40	L	53		45	S
109*	41	25	L	68*		18	S
110*	43	31	L	69*		2	S
111	33		L	81		70	S
112	45	34	L	89	75	31	S
118*	43	24	L	92	76	49	S
120	48	41	L	102	86	38	S
136*	40	16	L	103		72	S
137	58	40	L	104	140	35	S
18	65		W	125	72	8	S
42*	162	152	W	130	81	71	S

\* Myeloische Leukose.

Die Verteilung der Fälle nach dem SR-Wert geht aus der nachstehenden Tabelle hervor, die an Hand der Übersicht auf S. 168 aufgestellt worden ist. Dabei sind die *niedrigsten* gefundenen SR-Werte sowie die *Einzelwerte* (für Fall 1, 2 usw.) ausgewählt und zusammengestellt worden, da es vor allem interessant sein dürfte zu wissen, ob man bei den Leukosen niedrige SR-Werte finden kann; dass man hohe SR-Werte findet, ist weniger verwunderlich (und dass diese annähernd ausnahmslos registriert werden, geht sofort aus der Übersicht, Tab. 16, hervor). Dass ich die Einzelwerte mitberücksichtigt habe, geschah deshalb, weil sie zufällige Proben darstellen in Übereinstimmung damit, wonach sich der allgemeine Praktiker bei der ersten Untersuchung eines Falles, in dem der Verdacht auf Leukose besteht, zu richten hat; mit anderen Worten: *es geht darum, ob wir bei den Leukosen stets mit hohen SR-Werten rechnen können.*

Tabelle 17.

Verteilung der Fälle in bezug auf die Blutsenkungsreaktion.

SR	Gesamtzahl der Fälle nebst proz. Zahl der Fälle $\pm$ mittlerer Fehler ( $p \pm \epsilon(p)$ )	
	Lymphatische Leukosen	Myeloische Leukosen
Normal . . . . .	3 Fälle; 7,7 ( $\pm 4,3$ ) %	3 Fälle; 20 ( $\pm 10,3$ ) %
Mässig schnell . .	5 „ ; 12,8 ( $\pm 5,4$ ) %	5 „ ; 33,3 ( $\pm 12,2$ ) %
Schnell . . . . .	31 „ ; 79,5 ( $\pm 6,5$ ) %	7 „ ; 46,7 ( $\pm 12,9$ ) %
Zusammen	39 Fälle; 100,0	15 Fälle; 100,0

Wie aus Abb. 22 a und b und Tab. 17 hervorgeht, scheinen hohe SR-Werte bei lymphatischer Leukose häufiger vorzukommen als bei myeloischer. Dies entspricht auch der Erwartung, da myeloische Leukosen häufiger chronizitierend verlaufen. Wegen des geringen Umfangs meines Materials vermag ich jedoch mit meinen Zahlen keinen statistisch sicheren oder auch nur wahrscheinlichen Beweis für die Richtigkeit dieses

Eindrucks zu geben. Der grösste Frequenzunterschied besteht zwischen der lymphatischen und der myeloischen Leukose hinsichtlich der Fälle mit „schneller SR“ (siehe Tab. 17), und zwar errechnet man hier aus den Frequenzzahlen  $79,5 (\pm 6,5) \%$  und  $46,7 (\pm 12,9) \%$  die Differenz  $= 32,8 (\pm 14,4) \%$ , die nicht statistisch gesichert ist, da sie kleiner als ihr  $2\frac{1}{3}$ -facher mittlerer Fehler ist. Es ist möglich, dass sich bei einem grösseren Material eine gesicherte Differenz ergeben würde.

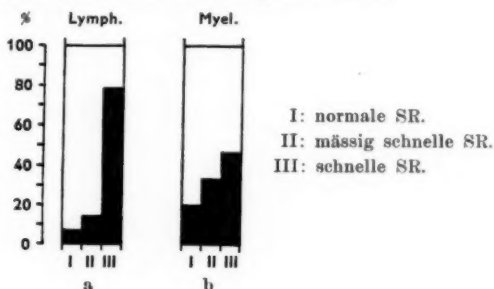


Abb. 22 a und b. Verteilung der Fälle hinsichts der SR.

Das Wesentliche ist, dass man bei einigen wenigen lymphatischen wie auch myeloischen Leukosen normale oder nur mässig erhöhte SR-Werte finden kann. Zwar bilden diese Fälle die Ausnahme, doch verdienen sie Beachtung, so dass nicht eine normale SR dazu führt, dass man eine Leukose übersieht.

#### Zusammenfassung.

1) Eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei Leukosen, besonders lymphatischen, wo stark erhöhte Werte in annähernd 80 % der Fälle festgestellt worden sind, die Regel; eine mässiger erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit scheint bei myeloischer Leukose häufiger zu sein als bei lymphatischer.

2) Normale Blutsenkungsgeschwindigkeit sieht man in Ausnahmefällen; unter den lymphatischen Leukosen in  $7,7 (\pm 4,3) \%$  und unter den myeloischen in  $20,0 (\pm 10,3) \%$ , was man wissen muss, um eine Fehldiagnose zu vermeiden.

## VII.

**Familiär auftretende Leukosen.**

Es ist sehr schwer zu entscheiden, ob die Leukosen erblich bedingt sein können. Einschlägige tierbiologische Versuche deuten *teilweise* an, dass sich vererbte Leukoseveranlagung geltend machen kann (schon die Unsicherheit betreffs der Identität der Tierleukose mit der Menschenleukose macht die Frage kompliziert).

Wie ENGELBRETH-HOLM in seiner Arbeit „Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre“ hervorhebt, ist es zwar gelungen, nach Reinzüchtung durch Inzucht von Mäusestämmen eine Morbidität für Leukose oder Sarkom zu erzielen, die bis zu 90 % der Tiere umfasst (Mc DOWELL und Mitarbeiter). Trotz dieser zweifellos bestechenden Ergebnisse dürfte damit die Frage dieser Erblichkeit nicht entschieden sein; gewisse Versuche an Mäusestämmen, die zu einem hohen Prozentsatz von spontanem Carcinoma mammae befallen waren, deuten nämlich an, dass die Krankheit von den Muttertieren übertragen wird. Wenn man nämlich die neugeborenen Mäuse durch „Stiefmütter“ säugen lässt, so fällt die Morbidität höchst beträchtlich, wie HAGEDORN und HAGEDORN sowie BITTNER und LITTLE gezeigt haben (zit. nach ENGELBRETH-HOLM). Nachdem ENGELBRETH-HOLM über familiär auftretende Leukosen sowohl bei Tieren als bei Menschen gehandelt hat (wobei das Auftreten der Krankheit bei eineiigen Zwillingen von grösster Bedeutung ist), kommt er zu folgendem Schluss, der das Wesentliche unserer augenblicklichen Einsicht in bezug auf diese Fragen wiedergeben dürfte: „Auf der Grundlage dieser klaren überzeugenden Tierversuche müssen die oben referierten Beobachtungen bei Menschen ohne Zweifel als ein Ausdruck dafür aufgefasst werden, dass ebenfalls bei Menschen die Leukosen zu einem grösseren oder kleineren Teil unter anderen auch von endogenen, ererbten Faktoren bedingt sein können, obgleich die Tierversuche deutlich zeigen, dass neben diesen endogenen Faktoren ein oder mehrere exogene, noch unbe-

kannte Wirkungen erforderlich sind, bevor sich eine manifeste Leukose ergibt.“<sup>1</sup>

Seit BIERMER 1861 die beiden ersten bekannten Fälle von familiär auftretender Leukose veröffentlicht hat, sind mehrere andere Fälle mitgeteilt worden. Am meisten interessieren die Fälle von Zwillingen mit Leukose. Solche sind von SENATOR (1882) und von SIEGEL (1928) beschrieben worden, doch kann man in beiden Fällen nach JELKE gewisse Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose hegen (wenigstens in SIEGELS Fall). In den von DAMESHEK, SAVITZ und ARBOR (1929) beschriebenen Fällen von chronischer Leukose bei zwei 56jährigen Zwillingen (höchst wahrscheinlich eineiigen) handelte es sich dagegen einwandfrei um zwei Fälle von lymphatischer Leukose, die gleichzeitig begannen und einen sehr übereinstimmenden Verlauf nahmen; die Krankheitsdauer war in beiden Fällen 2 Jahre.

1939 veröffentlichte JELKE seine interessante und ausführliche Beschreibung von lymphatischer Leukose bei einem eineiigen Zwillingpaar, zwei Mädchen, die mit etwa  $1\frac{1}{2}$  Jahr an akuter Leukose erkrankten, beide nach vorheriger Parotitis epidemica (Fall 124 und 125 meines Materials). In diesen Fällen JELKES sehen wir Momente, die sich auf verschiedene Weise bei der Entstehung der Leukose geltend machen können; man fragt sich nämlich, ob das Essentielle hier die Erb-anlage gewesen ist und spontan zur Erkrankung geführt hat, wie man seit alters her bei der Leukose — einer Krankheit *sui generis*, annimmt; oder ob die Krankheit als eine direkte Folge der Parotitis epidemica anzusprechen war; oder schliesslich, ob eine schlummernde erbliche Veranlagung für Leukose durch die Parotitis ausgelöst wurde. Obgleich JELKES Untersuchungen der Angehörigen seiner beiden Fälle kaum zu Ergebnissen geführt haben, die auf Veranlagung für Blutkrankheiten bei den Verwandten der Kinder schliessen liessen, dürfte die dritte Möglichkeit doch die wahrscheinlichste sein. Sie steht nämlich im Einklang mit den Ergebnissen tierbiologischer

<sup>1</sup> Dass leukosekranke Frauen gesunde Kinder gebären können, ist bekannt (SÄNGER, ASKANAZY, HILBERT, LINDBOM (zit. n. LINDBOM 1919).

Versuche (siehe S. 16), bei denen eine Veranlagung für Sarkom oder Leukose durch Verabfolgung carcinomogener Stoffe vorzeitig zur Entwicklung gebracht werden konnte.

Von grossem Interesse ist es, dass die meisten Beschreibungen familiär auftretender Leukosen *lymphatische* betreffen (ENGELBRETH-HOLM 1939; SCHULTEN 1942 u. a.): „Fast immer, wenn mehrere Leukämiefälle in einer Sippe beobachtet wurden, handelte es sich um lymphatische Leukämien, die sonst an sich keineswegs häufiger als myeloische sind“ (SCHULTEN).

Indessen fehlt es keineswegs an Beschreibungen von familiär auftretenden *myeloischen Leukosen*. So hat kürzlich POSTEL (1941) z. B. *aleukämische Myelose* bei zwei Schwestern beschrieben, und der Verf. erblickt in dem familiären Auftreten eine Andeutung des Mitwirkens von Erbfaktoren, obwohl die bisherigen Beobachtungen nicht ausreichen, die Frage des Erbanges oder andere genetische Einzelfragen zu beantworten.

Von anderen Autoren, die Häufungen von Leukosefällen in bestimmten Sippen beobachtet haben, seien BRÜGGER, MACCIOTTA (1928), PETRI, DEUTSCH (1931) genannt.

STRANSKY (1930) hat die bis dahin bekannten Fälle zusammengestellt und kommt zu folgendem Ergebnis hinsichtlich der Erbllichkeit der Leukose: „Bei akuter Leukämie, sei sie lymphatisch oder myeloisch, ist unseres Wissens noch nie das Auftreten der Krankheit bei identischen Zwillingen beobachtet worden. Aber dies allein könnte für uns als ein Beweis für das familiäre Auftreten dienen, in dem Sinn, dass etwa Erb-anlage oder konstitutionelle Momente eine akute Leukämie auslösen könnten.“

Seit STRANSKY dies geschrieben hat, scheinen eine Reihe von Beobachtungen gemacht worden zu sein, die ein gewisses Licht auf die Erbllichkeitsprobleme werfen, ohne dass man jedoch bestimmte Schlussfolgerungen aus den gewonnenen Erfahrungen zu ziehen wagt. So hat beispielsweise PETRI (1933) die Literatur durchmustert und 33 Fälle von familiärer Leukose gefunden, unter denen bei 11 Fällen die Krankheit unstreitig familiär war. Sehr interessant ist die Feststellung, dass in PETRIS Material die *lymphatische Leukose* in 85 % der

Fälle bei Blutsverwandten auftraten, während die myeloische Leukose unter Personen auftrat, die nicht blutsverwandt waren.

Mein Material ist für die Frage nach der Erbllichkeit der Leukosen wenig ergiebig. Durch Rundschriften habe ich zu erfahren versucht, ob in den Sippen der Patienten etwas von einer Belastung für Leukosen oder andere Blutkrankheiten bekannt war. Von dem schon von JELKE beschriebenen Zwillingpaar (Fall 124 und 125 meines Materials) abgesehen, findet sich nur ein Fall mit einer Leukose in der Verwandtschaft (und zwar in der Aszendenz); auf diesen Fall werde ich bald zurückkommen.

Ein Mädchen (Fall 74) meines Materials ist Zwilling; ihr Zwillingsbruder ist gesund; das Mädchen hatte eine chronische myeloische Leukose. Im übrigen enthält mein Material keine Zwillinge.

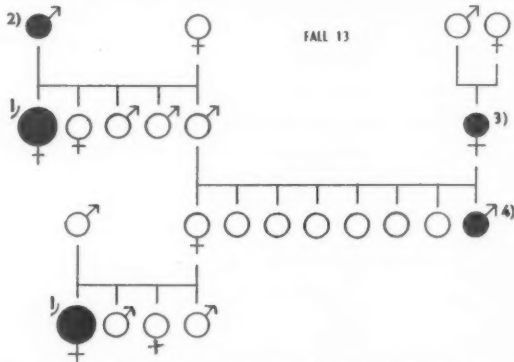
Fall 13, den ich eben nannte, betrifft ein 1jähriges Mädchen mit akuter lymphatischer Leukose, an der es 1937 starb; das Kind hatte multiple Hautinfiltrate, die schon auf S. 151 beschrieben worden sind. Unter den Blutsverwandten des Kindes fand sich eine Schwester des Vaters, die 1939 ebenfalls an lymphatischer Leukose gestorben ist (Med. Abt. des Krankenhauses Kristianstad, Tgb.-Nr. 2109/38<sup>1</sup>).

Ich habe die Sippe dieser beiden Patientinnen durchforscht (siehe Abb. 23), habe aber sonst keine Veranlagung für Leukose feststellen können. Die Eltern und die drei Geschwister des Mädchens leben und sind gesund. Wie aus dem Sippenschema ersichtlich ist, sind die Mitglieder derselben ungewöhnlich gesund; die Zahl der Todesfälle ist erstaunlich klein und die Mitglieder umfassen 4 Generationen mit Lebensaltern bis zu 80—90 Jahren. Die Geschwisterkinder der Mutter sowie die Abkömmlinge in den Geschwisterfamilien der älteren Generationen habe ich nicht im einzelnen studiert, doch habe ich erfahren, dass der Gesundheitszustand auch dort gut ist und vor allem keine Blutkrankheiten unter den betreffenden Sippenmitgliedern aufgetreten sind.

<sup>1</sup> Dem Chefarzt, Med. Dr. HANS SILWER, danke ich herzlich für die Überlassung der Krankengeschichte.



Angesichts von Fällen familiär auftretender Leukose wie den beiden hier beschriebenen ist man nicht geneigt, der Erbanlage allzu grosse Bedeutung beizumessen; trotz der Seltenheit der Krankheit muss es ja bisweilen vorkommen, dass mehrere Personen innerhalb einer Sippe an Leukose erkranken. (Nach WEITZ (1940) kann man auch nichts Sicheres über den Erbgang des Leidens sagen.) Von Interesse ist jedoch teils, dass die Krankheit *Blutsverwandte* befallen hatte, und teils, dass



1) † lymph. Leukose. 2) † Altersschwäche. 3) Hat Cholelithiasis. 4) † Unfall.

Abb. 23. Familiäres Auftreten (2 Fälle) von Leukose.

es sich in beiden Fällen um *lymphatische Leukose* handelte. Dies steht nämlich im Einklang mit dem oben Gesagten: lymphatische Leukose scheint in grösserem Ausmass als myeloische gerade Blutsverwandte zu befallen. Die von DAMESHEK, SAVITZ und ARBOR sowie von JELKE beschriebenen Fälle von wahrscheinlich eineiigen Zwillingspaaren, bei denen die Zwillinge gleichzeitig an lymphatischer Leukose erkrankten, scheinen mir mehr als andere Beobachtungen an menschlichem Material die Hypothese von den erblichen Momenten wenigstens bei *lymphatischer Leukose* zu stützen. Der endgültige Beweis steht aber noch aus, denn für einen solchen ist auch der klare Beleg erforderlich, dass ein Zwillingsspaar wirklich eineiig ist, welcher Nachweis bisweilen mit grossen Schwierigkeiten verbunden sein kann.

### Zusammenfassung.

1) Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit erblicher Veranlagung für Leukose rechnen kann; ein endgültiger und unwidersprochener Beweis fehlt jedoch noch; man kann nämlich damit rechnen, dass die Krankheit irgendwie vom Muttertier auf die Jungen übertragen wird.

2) Die Zwillingsforschung kennt Fälle von wahrscheinlich eineiigen Zwillingspaaren, wo die beiden Zwillinge gleichzeitig an Leukose erkrankten.

3) In einigen Sippen hat man eine gewisse Häufung von Leukosen beobachten können; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelte es sich dabei um *lymphatische Leukose*; für die erbliche Genese der Krankheit könnte hier die Tatsache sprechen, dass Blutsverwandte davon befallen wurden; bei wiederholtem Auftreten von *myeloischer Leukose* in einer Sippe waren die betroffenen Personen in der Regel nicht blutsverwandt, was gegen die Erblichkeit dieser Krankheitsform sprechen würde; doch fehlt es auch nicht an Beschreibungen von myeloischen Leukosen unter Blutsverwandten (z. B. Geschwistern).

4) Man kann von den Leukosen nicht als von generell erblichen Krankheiten sprechen; das familiäre Auftreten der Krankheit gehört nämlich zu den absoluten Ausnahmen; *bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Leukosefälle ist keine Erblichkeit zu erkennen.*

### VIII.

#### Leukosen von weniger häufigem Typus.

Die bisher von mir beschriebenen Formen von Leukose waren myeloische und lymphatische, die meisten akute. Das Vorkommen akuter *lymphatischer Leukosen* zu leugnen, wie dies MOESCHLIN und ROHR u. a. es tun, vermag ich wie die meisten Autoren, die sich mit den Leukosen des Kindesalters

beschäftigt haben, nicht. Jedenfalls kann ich nichts sehen, was andeutete, dass alle diese lymphatischen Leukosen des Kindesalters myeloische wären. Dagegen habe ich schon Fälle aufgezeigt, bei denen eine Myeloblastenleukose wirklich die Diagnose erschwerte; in diesen Fällen aber haben die Schwankungen des Blutbildes zwischen einem mehr oder weniger unreifen myelogenen Bilde die Diagnose angekündigt oder die Sektion hat den wahren Sachverhalt aufgedeckt. Da so gut wie alle Sektionsfälle meines Materials, die als lymphatische Leukose aufgefasst worden waren, sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch als solche angesprochen worden waren, kann ich irgendwelche Zweifel bei Fällen, bei denen sowohl das Blutbild als das Sternalpunktat und die Biopsiediagnose typisch für lymphatische Leukose waren, nicht für berechtigt halten.

Dagegen bin ich, wie schon erwähnt, sehr im Zweifel, ob man nicht unter den lymphatischen Leukosen meines Materials eigentlich auch einige Fälle von *Monocyten-* oder *Monoblastenleukose* hätte finden müssen. Die Gründe, weshalb ich diese Formen nicht habe unterscheiden können, habe ich bereits erwähnt. Einen Fall, der hämatologisch von Doz. NORDENSON und histologisch von Prof. HENSCHEN untersucht worden ist, möchte ich hier jedoch vorlegen. Den genannten Herren danke ich für die liebenswürdige Nachprüfung der Präparate.

Bei dem in Rede stehenden Fall handelt es sich um eine Monocytenleukose von cytologisch unreifem Typus, eine *Monoblastenleukose*. Die Darstellung soll ergänzt werden durch einen Fall von *Retikulose*, Typus LETTERER-SIWE.

#### Das Problem Monocytenleukose—Retikulose.

Seitdem RESCHAD und SCHILLING 1913 den ersten bekannten Fall von *Monocytenleukose* („Splenocytenleukämie“) beschrieben, sind mehrere Fälle dieser Krankheit mitgeteilt worden. Allgemein lässt sich sagen, dass das, was im Schrifttum unter der Bezeichnung „Monocytenleukämie“, „Monocytenleukose“, „Monoblastenleukose“ usw. geht, sehr oft von dem

abweicht, was SCHILLING unter dieser Krankheit versteht. In seiner Polemik gegen HITTMAYER (1942) umreißt er seinen Standpunkt dahin, dass der Begriff der Monocytenleukose ausschließlich auf die Leukoseformen anzuwenden sei, deren Blut ein dominierendes Bild von Monocyten derselben Art wie im normalen Blut aufweist. Die Begründung dafür, dass die Monocyten (oder „Splenocyten“) dem retikuloendothelialen System angehören sollen, entnehmen RESCHAD und SCHILLING Erfahrungen über dieses System, die u. a. von TÜRK, RIEUX, ASCHOFF, LANDAU und KIYONO gemacht worden sind. Nach TÜRK bilden sich nämlich die „Splenocyten“ in rudimentären Blutbildungsherden der Milzpulpa, und RIEUX hielt diese Zellen für verwandt mit „ursprünglicheren Elementen wie Bindegewebszellen, Endothelien und indifferenzierten Stammzellen etc.“ (zit. nach RESCHAD und SCHILLING). Aus der Experimentalpathologie und gestützt auf ASCHOFFS und KIYONOS Beobachtungen bei Versuchen mit vitaler Karminfärbung beziehen die Verf. ihre Ansicht von dem retikuloendothelialen Ursprung der Monocyten. Das Problem des Ursprungs der Monocyten hat zu sehr heißen Debatten geführt, und das Kriegsbeil ist noch lange nicht begraben.

Eine Unzahl von Autoren hat den Streit um diese Probleme geführt. Unter den ersten, die sich gegen den retikuloendothelialen Ursprung der Monocyten wandten, waren NAEGELI und GLOOR, die sie für eine Art von Myeloblasten („monocytoide Paramyeloblasten“) hielten, wenn sie als Leukosezellen auftreten. BAKALOS und THADDEA (1940) nehmen ein selbständiges hämatopoetisches System der Monocyten im Knochenmark an. NAEGELIS Standpunkt wird von zahlreichen Autoren geteilt, u. a. von MOESCHLIN und ROHR. HITTMAYER (1942) und mehrere angelsächsische Autoren, z. B. WHITBY und BRITTON (1937) sowie MONTGOMERY und WATKINS (1937), unterscheiden zwischen 1) Monocytenleukosen myeloischen Ursprungs, Typus NAEGELI (nach HITTMAYER die *eigentlichen Monocytenleukosen*) und 2) Monocytenleukosen retikuloendothelialen Ursprungs, Typus SCHILLING (nach HITTMAYER *leukämische Retikuloendotheliosen*).

Gegen HITTMAIRS Einteilung wendet sich SCHILLING (1942) und besteht darauf, dass der Begriff der Monocytenleukose nach wie vor für die von ihm und RESCHAD beschriebene Krankheit gelten müsse, die hämatologisch durch Monocyten charakterisiert wird, welche durchaus mit den Monocyten des normalen Blutes identisch sind, und deren Ursprung im Retikuloendothel zu suchen ist; für die „Monocytenleukose Typus NAEGELI“ schlägt er die Bezeichnung „monocytoide Paramyeloblastenleukämie“ vor. Ferner ist SCHILLING der Ansicht, dass die „echte“ Monocytenleukose eine seltene Krankheit sei, so selten, dass die Anzahl von 127 Fällen aus der Literatur, die OSGOOD (1937) zusammen mit 6 eigenen Fällen publiziert hat, erstaunlich hoch erscheint.

Wie schwer zu beurteilen die Monocytenleukosen sind, zeigen u. a. die Beobachtungen SCHWIRTSCHESKAJAS (1928), aus denen hervorgeht, dass die Morphologie der Monocyten in einem und demselben Fall im Verlauf der Krankheit zwischen dem Typus von Monocyten und dem von lymphatischen Zellelementen variieren kann. Dieser letztere Befund bezeugt, wie schwierig es tatsächlich ist, in der Praxis zu bestimmten Distinktionen zwischen Monocytenleukose und lymphatischer Leukose zu kommen. Man versteht daher, weshalb viele Monocytenleukosen übersehen werden.

Histologische Untersuchungen erleichtern die Beurteilung der Fälle offenbar nicht. Das pathologisch-anatomische Bild scheint im allgemeinen nicht besonders charakteristisch zu sein. Mann könnte vielleicht erwarten, die Monocytenleukosen mit anderen proliferativen Prozessen des retikuloendothelialen Systems kombiniert zu finden, da die multipotenten Eigenschaften dieses Systems sich ja auch auf andere Weise als durch Monocytenreizeugung äussern können werden, z. B. durch Syncytien- und Fibrillenbildung; man erwartet also eine Retikulo- und Leukotischen Blutbild kombiniert. Ein Fall von „aleukämischer Retikulo- und Leukotischen Blutbild“ aus meinem eigenen Material soll weiter unten vergleichshalber beschrieben werden. Im übrigen verweise ich auf Beschreibungen von DUBINSKAJA und BAKALTSCHUK (1933), SCHULTZ und KRÜGER („Monocytenleukämie“,

Erg. Inn. Med. u. Kinderh., 1939), und HITTMAYER („Die Monocytenleukämie und die leukämischen Reticuloendotheliosen“, Fol. Haem., 66, 1942), sowie auf die Polemik zwischen SCHILLING und HITTMAYER, die in dergleichen Arbeit die wesentlichen Schwierigkeiten des Problems beleuchtet.

In RESCHADS und SCHILLINGS Fall fand man bei der histologischen Untersuchung nichts, was direkt als charakteristisch für Reticulumzellenproliferation bezeichnet werden könnte, nur dass die Monocyteninfiltration, die im grossen ganzen wie eine gewöhnliche leukotische Infiltration aussah, in den meisten parenchymatösen Organen auftrat.

Man fragt sich: Wenn man bei einer Leukose eine Reticulumzellenproliferation mit Syncytien- und Fibrillenbildung findet, ist es dann sicher, dass dies die Bestätigung für die Diagnose „Monocytenleukose“ darstellt? Offenbar nicht. Ein von SCHULTEN (1939) erhobener Befund deutet an, dass man Retikulosebilder bei myeloischer Leukose sehen kann, wie aus dem folgenden Zitat aus SCHULTENS Lehrbuch hervorgeht: „Wie kompliziert die Verhältnisse liegen, beweisen die Fälle, von denen ich vor kurzem einen zu beobachten Gelegenheit hatte. Er verlief klinisch und hämatologisch als Myeloblastenleukämie. Das Sternalpunktat zeigte deutliche Übergänge der Stammzellen zu Promyelocyten. Histologisch fand sich das Bild der Reticuloendotheliose, wobei die Zugehörigkeit der gewucherten Zellen zu dieser Gruppe vor allem durch die Silberimprägnation der Fasern nachgewiesen werden konnte. Ähnliche Fälle sind von CIONI mitgeteilt.“ Ähnliche Kombinationen von *lymphatischen Leukosen* und *Retikulosen* sind auch sonst bekannt (AHLSTRÖM, 1938; APITZ, 1939).

Die *klinische Symptomatologie* der Monocytenleukose weist nach W. SCHULTZ (1940) keine Züge auf, welche die Krankheit deutlich von anderen Leukoseformen unterscheiden, doch scheinen Hautveränderungen und ebenso Schleimhautinfiltrate hier häufig zu sein. Bei manchen Fällen fehlt die Lymphknotenvergrösserung, bei anderen wieder die Leber- und Milzvergrösserung. Die Fälle verlaufen akut.

Etwa ebenso beschreiben auch andere Autoren den Krank-

heitsverlauf, z. B. FORKNER. WHITBY und BRITTON sowie MOESCHLIN und ROHR haben dagegen nicht festgestellt, dass Hautveränderungen irgendwie besonders kennzeichnend für die Monocytenleukose sind; sie finden diese Symptome mindestens ebenso oft bei Myeloblastenleukosen.

#### a) Ein Fall von Monoblastenleukose.

Nachstehend werde ich zunächst einen Fall von *Monoblastenleukose* und danach einen Fall von *Retikulo* schildern, und zwar hauptsächlich um festzustellen, ob die hämatologischen und pathologisch-anatomischen Bilder irgendwie ahnen lassen, dass die beiden Krankheiten etwas gemeinsam haben, da die Monoblastenleukose ebenso wie die Monocytenleukose auf einem Krankheitsprozess des retikuloendothelialen Systems basieren muss (wenn nun diese Theorie vom Ursprung der Monocyten richtig ist).

*Fall 89.* 2<sup>2</sup>/<sub>12</sub> Jahre alter Knabe. Hereditär nichts von Interesse. Mit 6 Mon. Otitis med. dx. Von einzelnen „Erkältungen“ abgesehen, bisher gesund.

Etwa am 1.9.1939 trat am Halse eine Schwellung auf; gleichzeitig bekam das Kind Schnupfen und etwas Fieber, höchstens 39°, was 5—6 Tage andauerte, worauf das Fieber wich und das Kind sehr munter war. Die Anschwellung am Halse blieb aber bestehen, weshalb der Patient poliklinisch (am 17.8.1939) untersucht wurde, wobei man multiple Lymphknotenschwellungen sowie im Blute zahlreiche *Monocyten*, 62,5 % (Leukocytenzahl 10 200 pro cmm) feststellte.

Mit der Diagnose *Mononucleosis* wurde der Kranke in die Klinik eingewiesen.

*Status am 17.8.1939.* Der Allgemeinzustand ist ziemlich wenig beeinflusst. Recht schlaffes Unterhautfett. *Lymphknoten:* Am Halse kinderfaustgrosse Drüsenkonglomerate an beiden Kieferwinkeln; erbsen-bohnengrosse hinten am Halse und im Nacken (reichlich!); in den Schulterhöhlen und Leisten mehrere bis bohnen-grosse. *Leber:* Gleich unterhalb des Rippenbogens palpabel. *Milz:* Nicht palpabel. *Rachen:* Etwas hypertrophische, zerklüftete Tonsillen, leicht gerötete Schleimbäute. Seitens der übrigen Organe nichts Nennenswertes. *Harn:* kein Eiweiss oder Zucker; im Sediment nichts Pathologisches; bei einer späteren Untersuchung (16.9.) ist die Eiweissprobe positiv und das Sediment enthält

vereinzelte weisse und rote Blutkörperchen. *Mikro-SR* (nach STRÖM): 31 mm/1 Stde., später 71 mm/1 Stde.

*Weiterer Verlauf:*

19.8. Die *Leber* ist 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel, die *Milz* zwei Querfinger unterhalb desselben.

28.8. Angegriffener Allgemeinzustand, Müdigkeit. Die *Lymphknoten* sind weiter geschwollen. *Lungen*: kürzerer Perkussionsschall und leicht geschwächte Atmung in der rechten Flanke. — Keine *Haut- oder Schleimhautveränderungen* (keine Blutungen).

1.9. *Hautblutung*: an der rechten Schulterpartie ein pfenniggrosser und ein etwas kleinerer blauer Fleck. — Die Vergrösserung der *Lymphknoten*, der *Milz* und der *Leber* schreitet weiter fort.

2.9. PAUL-BUNNELsche Reaktion (Blut): neg.

8.9. Fortschreitende Verschlimmerung. Sehr blass, etwas dyspnoisch. *Haut*: Am unteren Teil des Rumpfes etliche Petechien, sonst sind keine neuen Blutungen aufgetreten. Keine Infiltrate. *Milz*: reichlich 3 Querfinger, *Leber* 2 Querfinger, grösser als vorher. Die *Lymphknoten* sind noch grösser geworden; reichlich faustgrosse Konglomerate fast pflaumengrosser Knoten am Halse, walnussgrosse in den Schulterhöhlen, krachmandelgrosse in den Leisten.

13.9. Der Allgemeinzustand ist jetzt sehr elend. Wachsblasse Farbe. Kleine Blutungen an der linken Bucca. — *Lymphknoten*, *Leber* und *Milz* haben an Grösse recht erheblich abgenommen; die Lymphknotenpakete am Halse sind jetzt kaum kinderfaustgross; die *Leber* reicht 1, die *Milz* 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens.

18.9. *Exitus*.

*Röntgenuntersuchung*: „22.8. *Leber*: Der Leberschatten misst etwa  $12 \times 17 \times 17$  cm, einem Volumen von 1 200 ccm entsprechend. Die *Leber* ist stark vergrössert. *Milz*: Der Milzschatten zeigt eine Vergrösserung vom selben Grade wie der Leberschatten. *Lungen*: In den Hili etwas vergrösserte Weichteile, auf Adenitiden deutend. Im Lungenparenchym keine sicheren Infiltrate. Wenigstens in der rechten Pleurahöhle eine dünne Exsudatschicht längs der Thoraxwand. Keine Verkalkungen. *Mediastinum*: Die Weichteile im oberen Teil des hinteren Mediastinum sind wahrscheinlich etwas voluminöser als normal, sonst nichts besonderes.“ (Doz. LINDBLOM.)

*Sternumpunktionen* (Doz. NORDENSON):

22.8. „Zellenreiches Präparat. Das normale Bild ist völlig ausgelöscht. Statt dessen dominieren polymorphe unreife basophile Zellen mit ziemlich lockerem, nukleolenversehenem Kern.



Die Myelopoese ist durch einige wenige Myelocyten und segmentierte vertreten. Die Erythropoese ist äusserst spärlich und normoblastisch. Wenige Megakariocyten. Recht starke Reticulumproliferation, Übergangsformen zu den eben beschriebenen pathologischen Zellen sind vorhanden. Die Lymphocyten sind ziemlich spärlich, keine sicher unreifen Formen; die Monocyten sind äusserst selten. *Diagnose*: akute Leukämie. Der Typus lässt sich schlecht bestimmen, am wahrscheinlichsten aber handelt es sich um eine *Monoblastenleukämie*. Der Lymphknotenbefund (vgl. unten) spricht recht entschieden für diesen Typus.“

13.9. „Relativ zellenreiches Präparat. Das Bild ist durch monoblastenähnliche Zellen beherrscht. Die normale Myelo- und Erythropoese aplastisch. *Diagnose*: akute Leukämie.“

22.8. *Lymphknotenpunktion*: „Die ganze normale Lymphknotenstruktur ist ausgelöscht. Ekzessive Proliferation derselben Zellen wie im Knochenmark. Lymphocyten relativ selten.“ (Doz. NORDENSON.)

#### *Blutproben.*

*Hb.*: Bei der Krankenhausaufnahme 72, später 60, 50, 32, < 23.

*Rote*: Bei der Krankenhausaufnahme 3,4 Mill., später 2,4, 1,9, 1,6, 1,1 Mill.

*Weisse*: Bei der Krankenhausaufnahme 4 300, später 24 700, 15 500, 10 200, 4 300.

*Thrombocyten*: höchstens 63 000, mindestens 33 000.

*Neutrophile stabkernige*: mindestens 0,5, höchstens 2,5 %.

» *segmentkernige*: mindestens 0,5, höchstens 3 %.

*Eosinophile*: 0—0,5 %.

*Basophile*: 0.

*Lymphocyten*: 19,5—40 (72,5?) %.

*Monocyten*: 2—22 %.

*Monocytaire Übergangsformen*: 0—76—71,5—70,5—55,5 %.

*Obduktion* (Prof. HENSCHEN): „*Pathol.-anat. Diagnose: Leucæmia monoblastica acuta.*“

Ordinär entwickelt. Wachsbleich, stark abgemagert. — Herzbeutel o. B. Herz: 75 g, leicht dilatiert, dünnes, wässriges Blut. Endokard o. B. Myokard: blass, etwas trocken, verfettet. — Pleuræ o. B. Lungen: mässig luftführend, ausser hinten-unten. Leichte Bronchitis. — Sinus: blass, 12 g. — Peritoneum o. B. — Milz: 105 g, stark vergrössert, grauviolett, glatt, ziemlich fest. Im Schnitt graubraunrot ohne deutliche Strukturen. — Nebennieren o. B. — Nieren: 150 g, blass, undeutliche Zeichnung. — Beckenorgane o. B. — Trachea: blass. — Speiseröhre o. B. — Magen blass, o. B. Im Dünndarm stark geschwollene, blasse Solitärfollikel und Plaques, im Dickdarm halblinsengrosse, blasse Follikel.

— Leber: ein wenig vergrössert, blass, glatt, in der Schnittfläche ohne deutliche Zeichnung. — Pankreas und Gallenwege o. B. — Der Rachen zeigt an der Zungenbasis geschwollene Follikel, nuss-grosse Tonsillen. — Lymphknoten am Halse bohnergross und etwas grösser, blass. Im Mediastinum erbsen-bohnergrosse, blasser Lymphknoten, in der Porta hepatis bohnen-haselnussgrosse, ebenso in der Curv. minor. Die Drüsen im Mesenterium konfluieren zu einer mächtigen blassen speckigen Masse, die jedoch die einzelnen Drüsen noch erkennen lässt. Auch um die untere Aorta deutlich vergrösserte Lymphknoten. Das Knochenmark in den Wirbeln graurot, in der rechten Femurdiaphyse ziemlich stark rot.

*Mikroskopische Untersuchungen:* Leber: Periportale Infiltrate. In allen Teilen der Acini grosse Mengen von Monocyten in den Kapillaren. Äusserst wenige oxydasepositive Elemente in den Kapillaren. Periportal hier und dort eine geringe Menge oxydasepositiver Elemente. — *Lymphknoten:* Die Struktur ist zum grössten Teil aufgehoben. Nur vereinzelte Follikel. Das Parenchym besteht zu einem sehr grossen Teil aus monocytären Elementen, die vor allem in den Sinusgebieten auftreten. Vereinzelte pos. Elemente. — *Milz:* Follikel ziemlich gut erhalten, klein, ohne Sekundärknötchen. In der Pulpa massenhaft Monocyten. Wenige oxydasepositive Elemente. — Die Lichtung der Appendix ist durch eine kolossale Schleimhautschwellung verengert; die Schleimhaut enthält Mengen weisser Blutkörperchen, überwiegend Monocyten. Hier und dort Follikel, auch die Andeutung von Sekundärfollikeln. Die Infiltration setzt sich in der Submucosa fort. Kleine Infiltrate auch in Muscularis und Serosa. Stark hervortretender Kernzerfall. In der Serosa spärliche Grüppchen oxydasepositiver Zellen. In der Schleimhaut fast keine. — *Nieren:* Zahlreiche kleine Rindeinfiltrate. In der Nierenbeckenschleimhaut kleinere Infiltrate. In den Kapillaren hier und da reichliche Monocytenmengen. Kleine Gruppen oxydasepositiver Elemente. — *Thymus:* Verkalkte Hassalsche Körperchen. Starker Einschlag von monocytären Elementen. Kernzerfall. Wenige Grüppchen von oxydasepositiven Elementen. — *Femurmark:* Stark zellig. Grosse Mengen monocytärer Zellen. Äusserst wenige oxydasepositive Elemente im Paraffinschnitt. — *Ileum:* Die Veränderungen in der Plaque stimmen im ganzen mit denen der Appendix überein, greifen aber nicht so stark auf Muscularis oder Serosa über. — *Myokard:* Typischer état tigré. — *Epikard:* Monocyteninfiltration.“

Professor HENSCHEN lässt die Möglichkeit offen, dass es sich hier eben-ogut um Stammzellen wie um Monocyten hat handeln können, da diese Frage an Obduktionspräparaten schlecht zu entscheiden ist.

### Zusammenfassung.

Hier liegt ein Fall vor, bei dem es sich, nach den hämatologischen Befunden zu urteilen, um eine unreife Monocytenleukose, eine Monoblastenleukose, handelt. Die gewichtigsten Stützen der Diagnose sind die in der Blutprobe, im Sternalpunktat und besonders im Lymphknotenpunktat erhobenen Befunde. Die Diagnose „Mononucleosis infectiosa“ ist, von dem Befund im Sternalpunktat abgesehen, durch den negativen Ausfall der Paul-Bunnelschen Reaktion sowie wegen der ungünstigen Prognose ausgeschlossen.

Das histologische Bild zeigt eine allgemeine Infiltration von monocyten- oder stammzellenähnlichen Zellen in die Organparenchyme; darf man annehmen, dass die beobachteten Zellen Monoblasten und als solche das Resultat einer Wucherung im retikuloendothelialen System sind, so ist dies das einzige Kriterium für die gesteigerte Aktivität dieses Gewebes; andere Potenzen des retikuloendothelialen Systems — vor allem Syncytien- und Fibrillenbildung — sind dagegen nicht in erhöhtem Masse geweckt worden.

### Diskussion.

Ebenso wie man aleukämische Formen sowohl der lymphatischen als der myeloischen Leukose findet, wird man erwarten können, auch die aleukämische Form der Monocytenleukose zu sehen. Es ist vielleicht nicht ganz einfach, gerade solche Fälle aufzuzeigen, die einer solchen „aleukämischen Monocyten-“ oder „Monoblastenleukose“ entsprechen. Das Retikuloendothel, das als die „Matrix“ der pathologischen Zellen bei den letztgenannten Leukoseformen gilt, hat bekanntlich sehr mannigfaltige Aufgaben: unter gewissen Umständen treten seine phagocytierenden und fettspeichernden Eigenschaften in den Vordergrund, z. B. bei der NIEMANN-PICKSchen, der GAUCHERSchen und der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit; unter anderen Verhältnissen tritt dagegen die Syncytienbildung vielleicht am stärksten hervor, z. B. bei der LETTERER-

Siweschens Krankheit, oder die Blutkörperchenbildung, wie man es mit gewissen Gründen bei der Monocytenleukose annehmen darf. Die Vorgänge, die sich im retikuloendothelialen System abspielen, sind so wechselvoll und kompliziert, dass sie oft schwer zu deuten sind; schon die Beurteilung dessen, ob es sich um sekundäre Prozesse (z. B. im Gefolge von Infektionen, wie Tb., oder anderen Krankheiten, wie Lymphogranulomatose) oder um primäre handelt, kann schwierig sein.

Als LETTERER (1924) Fälle von Retikuloendotheliose (Retikulose) beschrieb, überschrieb er seine Arbeit: „Aleukämische Retikulose“. Schon dieser Name deutet an, dass LETTERER einen Zusammenhang zwischen der „leukämischen Retikulose“, d. h. der Monocytenleukose und der aleukämischen Form der letztgenannten Krankheit annahm. Ein solcher Fall ist später von SIWE beschrieben worden, auf den ich noch zurückkomme.

Man fragt sich, inwieweit Retikulosen mit Leukosen etwas gemeinsam haben können. — Zahlreiche Autoren, so RÖSSLE, APITZ, AHLSTRÖM, haben Beobachtungen vorgelegt, die Belege für einen Zusammenhang zwischen Leukosen und Retikulosen bieten; es sind speziell assoziierte Formen sowohl zwischen Reticulumzellensarkom und Retikulose als beispielsweise zwischen Reticulumzellensarkom und lymphatischer Leukose (WHITBY und BRITTON, 1937; AHLSTRÖM, 1938), die auf einen solchen Zusammenhang hindeuten. Die Anschauung wird auch durch Experimente mit Hühnerleukose von OBERLING und GUÉRIN (1934) gestützt, aus denen hervorgeht, dass ein und dasselbe Virus, auf verschiedene Tiere verimpft, bei dem einen Tier eine Leukose, bei dem anderen dagegen z. B. eine Retikulose hervorrufen kann (das Ausgangsmaterial dieser Impfversuche war meist ein Leukosevirus).

Beobachtungen der genannten Art haben RÖSSLE veranlasst, Leukosen und Retikulosen sowie die Geschwulstformen dieser Krankheiten zu einer gemeinsamen Gruppe von Hämoblastosen zusammenzustellen, die sich schematisch wie folgt ausnimmt:

Art der Neubildung	Mutterzelle: Undifferenzierte Mesenchymzellen			
	Erythroblast	Myeloblast	Lymphoblast.	Retikulumzelle
Gutartig . . . . .	Erythroblastom?	Myelom?	Lymphom?	Retiothelom?
Systemartig . . . .	Erythroblastose	Multiple Myelome	Lymphadenose	Retikuloze
Örtlich malign . . .	Erythroblastisches Sarkom (der Leber)	Myelosarkom	Lymphosarkom	Retiothelsarkom
Systemartig malign	?	Myelosarkomatose	Lymphosarkomatose	Retikulosarkomatose
Leukämisch . . . .	Polycythämie	Myeloische Leukämie	Lymphatische Leukämie	Monocytenleukämie

In diesem Schema können, wie RÖSSLE hervorhebt, mannigfache Kombinationen zwischen den einzelnen Formen vorkommen. Wenn dieses Schema auch insofern begrenzt ist, als es nicht alle Erscheinungen umfasst, die wir in Form von Variationen und Kombinationen in den hämatopoetischen Systemen finden können, so veranschaulicht es doch klar eine moderne Auffassung hinsichtlich der Formen, unter denen die Hämoblastosen auftreten, und ihrer Natur. Die Auffassung, die RÖSSLE hier vorlegt, steht auf dem Boden pathologisch-anatomischer und experimenteller Erfahrungen.

In einer etwas anderen Richtung als der oben skizzierten bewegen sich WALLGRENS (1940) Erfahrungen mit „aleukämischer Retikuloze“<sup>6</sup>. Er hat zwei Fälle bei Kindern im Alter von 4 Mon. bzw. 2 1/2 Jahren gesehen, die beide klinisch und pathologisch-anatomisch hervortretende retikuloendotheliale Granulome hatten. Die Fälle, die einander in den wesentlichen Zügen sehr ähnlich sind, nehmen eine Zwischenstellung ein, und zwar der eine zwischen infektiöser Retikuloze und LETTERER-SIWES nicht lipoidführender Retikuloendotheliose, der zweite zwischen LETTERER-SIWES letztgenannter Krankheit und HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANS lipoidführender Retikuloendo-

theliose. Diese Erfahrungen könnten darauf hindeuten, dass es Übergangsfälle zwischen Retikulo- und einer der Speicherkrankheiten des retikuloendothelialen Systems, und zwar in erster Linie der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSCHEN Krankheit, gäbe und dass die Ätiologie eine Infektion wäre.

Die Erfahrungen, die man hinsichtlich der Funktion des retikuloendothelialen Systems gewonnen hat, lassen mit grosser Bestimmtheit vermuten, dass man in diesem System, wie SCHULTZ und KRÜGER (1939) hervorheben, mit einer polyphyletischen Hämatopoese rechnen kann, deren mannigfaltige evolutive Potenzen weit über das hinausgehen, was man unter den Begriffen Dualismus oder Trialismus zusammenfassen kann.

#### b) Ein Fall von aleukämischer Retikulo- (LETTERER-SIWE).

Ohne einen festen Standpunkt bzgl. der Stellung der Retikulo- in einem gewissen System von Krankheiten (Hämoblastosen, Speicherkrankheiten, Infektionskrankheiten u. a.) einnehmen zu wollen, möchte ich unten einen Fall von Retikulo- aus meinem Material der Diskussion hinzufügen. Ich tue dies hauptsächlich wegen der grossen Aktualität des Retikulo- problems in der Debatte über die Stellung der Krankheit zu den Hämoblastosen, speziell zu den Monocytenleukosen.

Sog. „aleukämische Retikulo-“ ist, wie schon gesagt, 1928 von LETTERER und 1933 von SIWE beschrieben worden; Mitteilungen ähnlicher Fälle liegen ferner von KRAHN, AKIBA und GUIZETTI vor; einigermaßen übereinstimmend soll auch ein von SCHULTZ-WEMTER-PUHL beschriebener Fall sein (zit. nach SIWE); OBERLING und ROUSSY (1934) sowie ABT und DENENHOLTZ (1936) haben Retikulo-efälle mit einem Blutbild vom Typus der aplastischen Anämie gesehen; der Fall von ABT und DENENHOLTZ betraf ein 2jähriges Kind. ABT und DENENHOLTZ schlagen für die Krankheit den Namen LETTERER-SIWESCHE Krankheit vor.

SIWE gibt etwa folgende Charakteristik der Krankheit: Es liegt eine bedeutende Milzschwellung und eine mässige bis

starke Leberschwellung vor. Die Blutungstendenz ist stark, vor allem in Form von Purpura, doch kommen auch Schleimhautblutungen vor. Auch in den inneren Organen werden Blutungen beobachtet. Das Knochensystem kann in Form bedeutender cystischer Herde (in Siwes Fall in den langen Röhrenknochen) angegriffen sein. Diese Skelettveränderungen entziehen sich meist der klinischen Observation, lassen sich aber röntgenologisch nachweisen. Die Lymphknoten sind mehr oder weniger allgemein angeschwollen und können bisweilen eine bedeutende Grösse erreichen. Die einzelnen Lymphknoten sind voneinander isoliert und nach keiner Richtung hin fixiert. Das Blutbild zeigt eine leichte bis mässige Anämie sekundären Typs. Die Thrombocytenzahl ist nicht vermindert, eher erhöht. Die Anzahl der weissen Blutkörperchen ist normal oder etwas vermindert. Eine deutliche Monocytose ist nicht festzustellen. Die in einem Falle verzeichnete mässige Neutrophilie kann durch akzidentelle infektiöse Prozesse erklärt werden. Die Milzpunktion liefert ein Gewebe, in welchem die retikuloendothelialen Zellen mehr oder weniger stark angeschwollen sind, ohne eine Lipoidphagocytose oder Inhalt von GAUCHER-Natur zu zeigen. Die Krankheit ist weder familiär noch hereditär. Sie bricht akut ohne Vorboten aus, auch nicht im Anschluss an eine Infektion, und führt unter fortschreitender Verschlimmerung des Allgemeinzustandes im Laufe einiger Wochen oder Monate zum Tode. Während des Krankheitsverlaufs tritt konstant Fieber auf. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt eine allgemeine Hyperplasie der Zellen des retikuloendothelialen Systems, welche die Lymphocyten des lymphoiden Apparats mehr oder weniger vollständig verdrängen und den Untergang (durch Druckatrophie?) der Spongiosabälkchen des Knochensystems verursachen, unter Bildung cystischer Hohlräume; in weniger ausgeprägten Fällen sieht man eine herdweise Proliferation der fraglichen Zellen. In Thymus, Lunge und Haut sowie im Follikelapparat des Darmes finden sich mehr oder weniger mächtige Anhäufungen ähnlicher Zellen in starker Proliferation. Überall stösst man auf mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen. Niemals dagegen sieht

man eine konstante Einlagerung von Fett oder lipoidartigen Stoffen, auch nicht von GAUCHER-Substanz. Das Wachstum der Zellen geht so schnell vor sich, dass Nekrosen entstehen (sogar anämische Infarkte), und in den Lungen bildet sich ein interstitielles Emphysem.

Der folgende Fall bietet zwar vom rein klinischen oder vom hämatologischen Gesichtspunkt aus nicht viel von Interesse, doch kann es gerade darum berechtigt sein, ihn zu relatieren, um zu zeigen, wie geringe klinische Symptome man trotz höchst beträchtlicher pathologisch-anatomischer Veränderungen finden kann. Und vor allem hat der Fall sein Interesse für den Vergleich mit dem oben geschilderten Fall von Monoblastenleukose.

Das klinische Bild wird in meinem Falle völlig durch die Hautveränderungen beherrscht.

*Fall 41.* 5 1/2 Mon. altes Mädchen. Die Eltern sind gesund, Geschwister nicht vorhanden. Eine Schwester der Mutter war vor 4 Jahren (1932) in einer Lungenheilstätte, doch hat keine Exposition für das Kind bestanden. Normaler Partus, Geburtsgewicht 2550 g, Status post partum o. B. Brustkind.

Das Kind war ein paarmal „erkältet“.

Jetzige Krankheit: Seit 4 Tagen sporadisches Erbrechen. Das Kind nimmt bereitwillig die Brust. In den letzten Tagen fühlte es sich flebrig an, doch ist die Temperatur nicht gemessen worden. Der Stuhl, etwa zwei Entleerungen pro Tag, war die letzten Tage grünlich und schleimig.

Während der letzten Tage nach Krankheitsbeginn hat die Mutter auch einen Ausschlag am Körper des Kindes bemerkt, der auf dem Rücken begann und sich dann über den ganzen Rumpf ausbreitete. Die Haut in den Falten (Leisten, Nates, Schultern, Hals) war jedoch schon früher gerötet und stellenweise gesprungen und nässend. Das Kind hat sich nicht gekratzt.

*Status am 3.4.1936.* Gut entwickelt. Tonus und Turgor o. B. Blasse Gesichtsfarbe. Keine Zeichen von Rachitis. Schreit gut. Facialis- und Peroneusphänomene neg. *Rachen:* Rötung mit einigen kleinen Blutungen am Gaumen. *Lymphknoten:* Am Halse ein paar Adenitiden. *Herz:* reine Töne. *Lungen:* physikalisch o. B. *Bauch:* o. B. *Milz* nicht palpabel.

*Haut:* fast am ganzen Rumpf, sowohl auf dem Rücken wie vorn am Brust und Bauch ein ausgedehnter, kleinpapulöser,



stellenweise schuppiger, doch nicht nässender Ausschlag. Zwischen diesen Effloreszenzen zahlreiche kleine Blutungen in der Haut. — Die Falten am Halse, in den Schulterhöhlen und den Leisten sind stark gerötet, hier und dort sieht man nässende Rhagaden sowie Klumpen eingetrockneten Puders. Kleine Hautblutungen sowohl hier wie an den Fussrücken und in den Kniekehlen.

*Fäces:* Weber pos.

6.4. Etwas beeinträchtigter Allgemeinzustand. Es sind verschiedene neue Blutungen in ein paar kleinen Gruppen hinzugekommen, teils am Bauch, teils über dem rechten Auge etwa am Brauenrande.

*Fäces:* Weber neg.

7.4. Unveränderter Allgemeinzustand. Die Blutungen sind am Rumpf, Hals und Rücken bedeutend dichter. Neue Blutungen im Capillitium, in den Augenbrauen und am Halse.

9.4. Gestern zahlreiche neue feine Blutungen in allen Hautfalten. So auch an den Nasenflügeln, in den Handflächen, zwischen den Fingern usw. Schlechter Allgemeinzustand, sehr blass, schlechter Appetit. Hustet etwas. *Lungen:* unreine Respiration, sonst o. B.

9.4. Um Mitternacht Exitus (ein wenig unerwartet).

Im Krankenhaus war die Temperatur die ganze Zeit zwischen 38,2° und 38,5°.

Im Harn kein Zucker, kein Eiweiss, normales Sediment.

*Tuberkulinprobe (MANTOUX 0,01—0,1 mg):* neg.

*Behandlung:* Calcinat 1—2 g  $\times$  5; 2mal Blut 20 ccm intragluteal; „AT 10“  $\frac{1}{2}$  ccm.

Es wurden folgende *Blutwerte* ermittelt: am 4.4. Hb 58, rote Blkr. 3 540 000, weisse 9 500, neutrophile 30 %, kleine Lymphocyten 58 %, Monocyten 4 %, pathol. Formen 8 %. — 6.4. Hb 58, weisse Blkr. 13 700.

10.4.1936 Obduktion (Doz. ALF SJÖVALL):

„*Pathologisch-anatomische Diagnose: Reticulosis* (LETTERER-SIWEsche Krankheit).“

Die mikr. Untersuchung zeigt: im Thymus, in den Hals- und Mesenteriallymphknoten sowie in der Milz eine starke Wucherung grosser, heller, polygonaler Zellen mit ovalen, chromatinarmen Kernen. Die Zellen sind retikuloendothelialen Ursprungs. Stellenweise Nekrosen und Blutungen sowie Riesenzellen. Nirgends herdförmige Anordnung, sondern überall diffuses Wachstum mit vollständigem Umbau von Lymphknoten und Thymus. In der Milz ist die rote Pulpa von Hyperplasie betroffen. — Die Hautveränderungen — die kleinen Papeln — bestehen ebenfalls aus

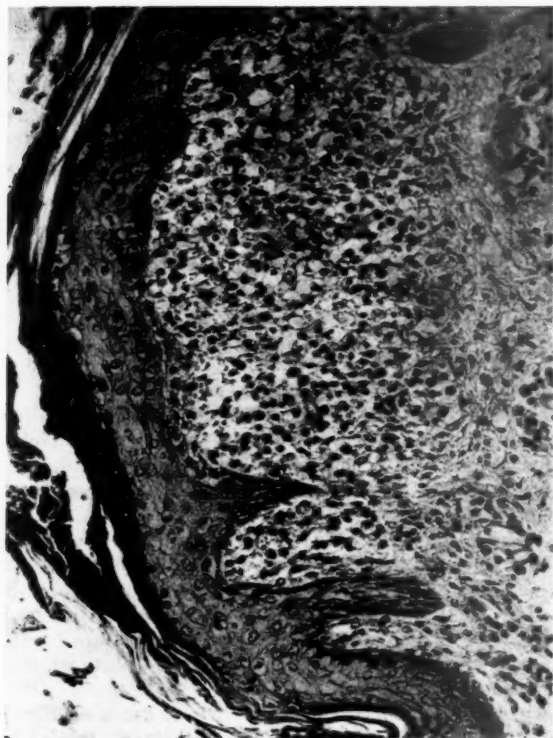


Abb. 24. Hautbläschen bei Retikulose. Unter dem zum Teil abgestossenen Epithel sieht man eine Infiltration von Reticulumzellen in lockerer syncytialer Anordnung.

solchen grossen, hellen Zellen. In den Lungen konstatiert man eine eigentümliche Verbreiterung der Alveolenwände, vereinzelt Infiltration der Alveolen und Zelleinlagerungen in den Bindegewebssepta, alles offenbar von ähnlicher Natur wie in den oben genannten Organen. Die *Leber* zeigt nur Verfettung. *Nieren* o. B.

Die allgemeine, in den einzelnen Organen diffuse Wucherung von reticulumzellenähnlichen Elementen ergibt die Diagnose „*Reticulosis*“.

Nichts deutet auf Tb., Lues, Lymphogranulomatose, Lipoidose systematischen Charakters, Leukose o. dgl. hin. Ein Tumor ist

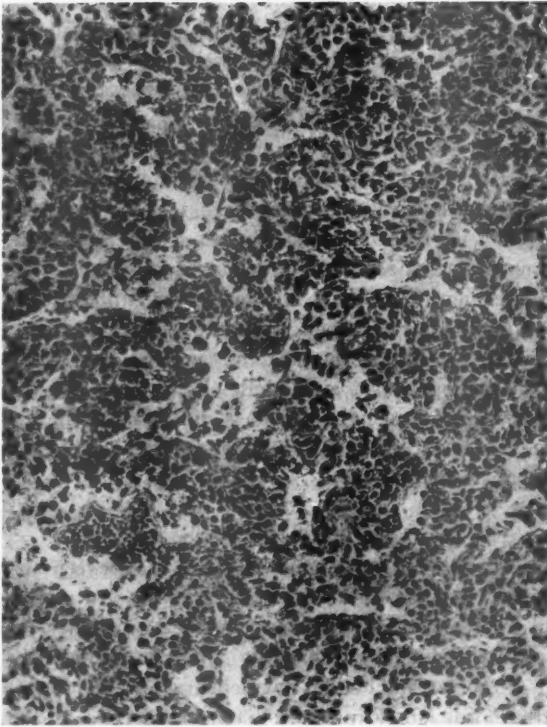


Abb. 25. Lungenbild bei Retikulose. In den verdickten Alveolarseptata ist eine starke Einlagerung von Reticulumzellen zu sehen.

ausgeschlossen. Die Hautveränderungen stimmen mit denen im Fall ROUSSY-OBERLING überein. Im übrigen ist das Bild dasselbe wie in SIWES Fall.“

Abb. 24 und 25 zeigen das histologische Bild.

*Epikrise.* In dem vorstehend geschilderten Fall, der ein 5monatiges Mädchen betrifft, ist das Krankheitsbild völlig durch die Hautveränderungen beherrscht, die aus einem ausgedehnten kleinpapulösen Exanthem sowie aus hämorrhagischer

Purpura bestehen. In geringerem Ausmass liegen auch Schleimhautblutungen vor. Das Blutbild ist wenig bemerkenswert: eine ganz leichte Sekundäranämie, keine Leukocytose; Zellelemente monocytären und pathologischen Typs sind vorhanden, doch nur in geringer Zahl (4 bzw. 8 %). Überhaupt ist die Symptomatologie sehr mager; im Gegensatz zu den bisher bekannten Fällen ist hier keine Hepatosplenomegalie und kaum eine ausgeprägte Lymphknotenvergrösserung zu verzeichnen. Um so mehr überraschen deshalb die so reichhaltigen pathologisch-anatomischen Befunde, die das typische Bild der LETTERER-SIWESCHEN Krankheit mit genereller Infiltration grosser, heller, polygonaler retikuloendothelialer Zellen zeigen.

Ob in diesem Falle eine Systemreaktion oder eine primäre Retikuloose vorliegt, lässt sich vielleicht diskutieren. Doch ist es m. E. wenig wahrscheinlich, dass das einzige nachweisbare infektiöse Moment, eine leichte Pharyngitis, eine solch schwere Reaktion auslösen könnte.

#### c) Diskussion.

Wenn wir davon ausgehen, dass die Monocyten- bzw. Monoblastenleukose wirklich eine Erkrankung des retikuloendothelialen Systems, eine „leukämische Retikuloose“, ist und die LETTERER-SIWESCHE Krankheit eine „aleukämische Retikuloose“, so zeigt eine vergleichende Betrachtung der beiden eben geschilderten Fälle ein klinisches, hämatologisches und pathologisch-anatomisches Bild, das kaum von einer Verwandtschaft zwischen ihnen zeugt. Die beiden Fälle sind recht verschieden. Wo man in dem einen Fall ein leukotisches Blutbild und leukotische Infiltrationen, aber keine retikuloendotheliale Wucherung sieht, findet man in dem anderen Fall ein uncharakteristisches Blutbild und eine ausgedehnte Retikuloose ohne Kombination mit leukotischer Infiltration. Irgendein Übergang zwischen den beiden Formen lässt sich nicht erkennen. Man fragt sich daher, ob es überhaupt einen Grund gibt, mit LETTERER von „aleukämischer Retikuloose“ zu sprechen, da dieser Begriff ungesucht an die „leukämische Retikuloose“ (HITTMANN), als den quantitativ cytologischen Antipoden der „aleukämischen

RetikULOse“ erinnert. Weder LETTERERS, SIWES, OBERLING und ROUSSYS, ABT und DENENHOLZ' noch mein eigener RetikULOsefall haben ein leukotisches Blutbild gezeigt; und dasselbe gilt für sechs von AHLSTRÖM (1941) veröffentlichte Fälle von Kombinationen zwischen Reticulumzellensarkom und RetikULOse. Aus Arbeiten von NORDENSON (1938), HITTMAIR (1942) u. a. geht indessen hervor, dass es wirklich eine Monocytenleukose mit RetikULOse, „leukämische Retikuloendotheliose“, gibt, „die nach den klinischen, hämatologischen und histologischen Befunden und nach ihren Beziehungen zu den malignen Tumoren den Parenchymleukosen an die Seite zu stellen ist. . . . Sie kann leukämisch, sub- und hämatologisch auch aleukämisch verlaufen. Sie kann weiter generell das gesamte Retikuloendothel ergreifen oder nur den gesamten Stützcell- (bzw. Uferzell- oder Histiocyten-)Anteil desselben“ (HITTMAIR).

NORDENSON (1938) schreibt: „Die retikuloendotheliale Herkunft der Monozyten unter pathologischen Verhältnissen ist als klargelegt anzusehen.“ Er hat 3 Fälle von RetikULOse beschrieben, von denen 2 akut verliefen und in deren Blutbild zahlreiche Monocyten festgestellt wurden. Der dritte Fall verlief mehr chronisch ohne Monocytose. In den Knochenmarkabstrichen sah er Übergänge von Reticulumzellen zu Monoblasten und Prämonocyten. Nach intrasternaler Tuschinjektion speicherten 10 % dieser Zellen, die 1 % aller Knochenmarkzellen ausmachten.

Eine RetikULOse mit Monocytose oder Monoblastose dürfte daher das Bild sein, das klar zeigt, dass SCHILLINGS Auffassung die richtige ist, d. h. dass die Monocytenleukose retikuloendothelialen Ursprungs ist. Gleichwohl aber sind auch angesichts eines solchen, anscheinend sehr bestechenden Falles nicht alle diagnostischen Schwierigkeiten behoben. Denn teils wissen wir u. a. durch SCHWIRTSCHIEWSKAJAS Fall, wie die Morphologie zwischen Monocyten- und Lymphocytentypus schwanken kann, und teils durch NÄGELI u. a., dass die Myeloblasten das Aussehen des Monocyten annehmen können. Ferner erwähnte ich bereits SCHULTENS und CIONIS Beobachtungen von Myeloblastenleukose mit histologischen Verände-

rungen wie bei Retikulose. Offenbar führt uns also jede Debatte über die Genese der Monocyten in eine Sackgasse. Vieles spricht nämlich dafür, dass alle Leukosen letzten Endes ihren Ursprung im undifferenzierten Mesenchym haben. In dieser Auffassung bin ich wenigstens durch das Studium von Arbeiten NORDENSONS (1938) sowie SCHULTZ und KRÜGERS (1939) u. a. bestärkt worden. Nach den beiden letztgenannten Autoren hat man sich die Matrix in den Mesenchymzellen des vaskulären Bindegewebes in der Weise zu denken, „dass bei allen leukämischen Prozessen der formative Reiz auf ein nach allen Richtungen hin differenzierungsfähiges Mesenchym das Wesentliche ist“. Vieles bleibt jedoch in der Frage nach den Beziehungen der Leukosen und vor allem der Monocytenleukosen zu den Retikulosen noch zu beweisen. *Ich möchte FLEISCHHACKER (1941) darin beistimmen, dass die Relation der aleukämischen Retikulosen zu den Monocytenleukosen noch völlig unerwiesen ist, wenigstens was die Untersuchungen an Sektionsmaterial betrifft.*

d) Aleukämische myeloische Leukose mit Tumorenbildung.

Nach NAEGELI ist es ein selten erhobener Befund, dass bei Leukosen eine typische Systemaffektion mit grosser Milz, aber einem unveränderten oder uncharakteristischen Blutstatus besteht; immerhin sind einige solche Fälle beschrieben.

In seiner Arbeit „Das menschliche Knochenmark“ (1940) schreibt ROHR, dass man bei myeloischer Leukose unter gewissen Bedingungen mit einem atypischen Blutbild rechnen könne: „Solange ein pathologischer Hyperplasieprozess auf das Knochenmark beschränkt bleibt, treten keine unreifen Zellen ins Blut über (Erythroblasten, Myeloblasten und Myelozyten), auch wenn die Veränderung noch so hochgradig ist. Das gilt vor allem für aleukämische Myelosen, den hämolytischen Ikterus, die perniziöse Anämie, die Polyzythämie, hyperplastische Agranulozytosen usw.“

1939 veröffentlichten MOESCHLIN und ROHR eine Arbeit, die das Problem der myeloischen Leukose als Neoplasma behandelt. Das Krankengut ihrer Arbeit, 100 sternalpunktierte

Fälle, enthält 7 Fälle mit der Kombination Tumor und aleukämische myeloische Leukose. JAN WALDENSTRÖM hat im September 1942 eine Anzahl ähnlicher Fälle vor der *Schwedischen Vereinigung für innere Medizin* beschrieben. Der Vortrag erscheint in der Zeitschrift *Nordisk Medicin*. Die betreffenden 7 Fälle von MOESCHLIN und ROHR wiesen folgende Krankheitsbilder auf:

1) *Fall 17* MOESCHLIN und ROHR. Akute myeloische Leukose. Leukocytenzahl höchstens 7 000; Myeloblasten: im strömenden Blut 1 %, im Sternalpunktat 93 %; terminal stieg die Myeloblastenzahl des Blutes auf 68 %. Die Autopsie fand starke Myeloblasteninfiltrate in Milz und Lymphknoten sowie „umschriebene Knoten in der Leber, den periportalen Lymphknoten, dem Pankreas, dem Herzmuskel und in beiden Nieren“. Histologisch bestanden alle diese Veränderungen aus Myeloblasteninfiltraten.

2) *Fall 16* M. u. R. Akute myeloische Leukose mit einem Rachentumor (unterhalb der linken Tonsille), „der vom Pathologen histologisch als Rundzellensarkom angesprochen wurde. Nach dem ganzen klinischen Bild handelt es sich hier aber sicherlich um eine umschriebene Geschwulstbildung aus pathologischen Myeloblasten.“ — Im Blutbild fand man nur 4,5 % Myeloblasten, teilweise mit AUER-Stäbchen; im Sternalmark 75 % Myeloblasten; die Leukocytenzahl war maximal 11 100, ante exitum nur 1 000.

3) *Fall 28* M. u. R. Mediastinaltumor bei myeloischer Leukose. Leukocytenzahl anfangs 5 400, gegen Ende 1 200; die Differentialzählung ergab  $9\frac{1}{2}$  % Myeloblasten, 3 % halbreife Myeloblasten und 2 % reife Myeloblasten. Im Sternalpunktat fand man das eine Mal 97 % und das andere Mal 83 % pathologische Myeloblasten.

4) *Fall 23* M. u. R. Mediastinaltumor bei myeloischer Leukose. Hämatologisch stellte man eine Mikromyeloblastenleukose fest; im Sternalpunktat 97 % Myeloblasten.

5) *Fall 38* M. u. R. Multiple myeloblastische Tumoren in Nieren, abdominalen Lymphknoten, Leber, Milz, Lungen, Lendenwirbeln und Femurschaft. Im Blut fand man erst nur 1 400, später 16 200 Leukocyten; die Myeloblasten, die anfangs nur in vereinzelter Exemplaren beobachtet wurden, nahmen mit der Zeit auf  $76\frac{1}{2}$  % zu.

6) *Fall 40* M. u. R. Multiple Hautinfiltrate. „Im Blutbild auf Mikromyeloblasten verdächtige Zellen bei einer Leukocytenzahl von 3 700.“ Im Sternalpunktat 89,2 % sichere Myeloblasten.

7) *Fall 27 M. u. R.* „Hautleukämie“ vom Mikromyeloblasten-typus „mit zahlreichen knotigen und flächenförmigen Hauteinlagerungen, die biotisch histologisch kontrolliert wurden.“ Das Blutbild war lange aleukämisch, erst sub finem vitae stieg die Leukocytenzahl auf 37 000 mit 27 % Myeloblasten an.

MOESCHLIN und ROHR vertreten die Ansicht, dass die myeloischen Leukosen mit umschriebenen leukotischen Tumorbildungen eine Leukoseform darstellen, „die durch besondere Neigung ihrer Zellen zur Bildung von eigentlichen Verbänden gekennzeichnet ist“.

Aus meinem Material kann ich einen Fall anführen, bei dem es sich zweifellos um eine solche *aleukämische Myeloblastenleukose mit Tumorbildungen in der Haut* handelt.

Übrigens habe ich in dieser Arbeit bereits einige Fälle erwähnt, die Tumorbildung bei aleukämischer oder leukämischer Leukose zeigten (z. B. Fall 64, S. 105, Fall 129, S. 109, Fall 15, S. 155, sowie eine Anzahl von Fällen mit leukotischen Hautinfiltraten in Kap. IV J).

Der folgende Fall meines Materials ist in diesem Zusammenhang besonders interessant, denn er zeigt, dass grosse Geschwulstbildungen und ausgedehnte destruktive und proliferative myeloblastische Skelettveränderungen ohne besonders charakteristische Blutveränderungen vorkommen können.<sup>1</sup>

*Fall 128.* 3<sup>8</sup>/<sub>12</sub> Jahre alter Knabe, der Mitte November 1940 einen kleinen blau-roten Flecken in der linken Temporalregion bekam. Der Fleck wuchs schnell und erhob sich über das Niveau der umgebenden Haut. Allmählich wurde der Patient quengelig und kränklich und verlor den Appetit.

Am 22.2. bemerkte man zosterähnlichen Ausschlag an der linken Backe. Kein Fieber.

Später begann der Patient über Schmerzen in den Beinen, vor allem in der Kniegelenksgegend, zu klagen.

Am 17.3.1941 Aufnahme ins Krankenhaus (nachdem er vorher für kürzere Zeit im Krankenhaus des Heimatortes unter Beobachtung gestanden hatte).

<sup>1</sup> Doz. ELSA SEGERDAHL danke ich herzlich für ihre Hilfe und guten Ratschläge bei der Beurteilung der Blut- und Sternalmarkpräparate.



*Status bei der Aufnahme:*

Guter Allgemeinzustand, normal genährt. Herz o. B. Lungen o. B. Bauch o. B. Leber nicht palpabel. Milz nicht palpabel. Lymphknoten: an der linken Halsseite 3 isolierte, bohnergrosse Adenitiden. Haut: in der linken Temporalregion ein gut walnussgrosser Knoten von rotbraunblauer Farbe mit stellenweise ausgesprochener zyanotischer Verfärbung, im Verhältnis zur Umgebung ein wenig erhöht. Das ganze Gebiet ist etwa kinderhandgross.

28.3. Röntgenbehandlung. Am gleichen Tage Probeexzision eines Lymphknotens am Halse.

Histologische Untersuchung (Prof. LINDAU): „Melanotisches Pigment nicht nachweisbar. Die Proliferation hat ein malignes Aussehen. Es ist ein Tumor (melanotischer?), aber auch eine leukämische Infiltration in Erwägung zu ziehen.“

Nach und nach wird der Allgemeinzustand des Patienten beeinträchtigt. Nach einmonatigem Krankenhausaufenthalt wird folgender Status aufgenommen:

28.4. Etwas blasse Gesichtsfarbe. Herz, Lungen und Abdomen o. B.; Leber und Milz nicht palpabel. Reflexe o. B. Rachen o. B.

Haut: An der linken Halsseite ist ein haselnussgrosser, leicht druckempfindlicher Lymphknoten aufgetreten. An den Gliedmassen zahlreiche blaurote, etwa pfenniggrosse, leicht erhöhte Flecken.

12.6. Im ganzen gesehen, haben die zahlreichen Infiltrate in der Haut, hauptsächlich an Gesicht und Armen, an Zahl und Grösse zugenommen. Wenn der Patient schreit und sich anspannt, treten in diesen Blutungen auf, welche die Infiltrate verdecken. Der „Primärherd“ an der linken Schläfe ist bedeutend grösser geworden. An beiden Halsseiten palpiert man zahlreiche bis nussgrosse Lymphknoten. Dann und wann klagt der Kranke über Schmerzen in den Ober- und Unterschenkeln. Seit zwei Wochen hat er keine Röntgenbehandlung des Gesichtstumors bekommen.

Leber und Milz sind nach wie vor nicht palpabel.

Im Gesicht hat sich ein starkes Ödem mit grossen Säcken um die Augen entwickelt (siehe Abb. 26!).

8.7. Im Gesicht und am oberen Teil der Brust und des Bauches viele blau-braune, teilweise erhöhte Hautpartien. Die Lymphknoten am Halse und im Gesicht haben an Grösse zugenommen. Vergrösserte Lymphknoten in Schultern, Leisten, Kniekehlen und Ellbogenfalten; teilweise sind die Knoten frei, teilweise miteinander verbacken. Die Leber ist 2—3 Querfinger unterhalb des

Rippenbogens zu tasten. Die Milz ist nicht sicher palpabel. Haut: Am Körper weniger markante, etwa pfenniggrosse, schwach braun-bläuliche Flecken und Papeln. Herz: Systolisches Geräusch; linke Herzgrenze in der Mamillarlinie, die rechte nicht ausserhalb des Sternalrandes. Lungen: Leichte Dämpfung an der rechten Basis, keine sichere Veränderung des Atmungsgeräuschs.



Abb. 26. Geschwulstbildungen und Ödeme der Haut in einem Fall von aleukämischer Myelose.

14.7. Seit 2 Tagen kränker. Schmerzen in den Beinen. Es hat sich ein zunehmender inspiratorischer Stridor eingestellt; zyanotisch.

18.7. Sehr elend. Starker Atmungsstridor. Die Haut ist am ganzen Körper mit blass blaugrauen Maculae und Maculopapeln von bis zu Markstückgrösse übersät. Zwischen den Infiltraten normale Haut. Das Gebiet vor dem linken Ohr ist in einer handtellergrossen Partie hart infiltriert; diese Partie ist in ihrer Gesamtheit schwarzrot und geht ohne Grenze in ein Lymphknotenkonglomerat am Halse über, wo jedoch die Haut nur an der Stelle der Probeexzisionsnarbe schwarzrot ist. In der Nähe ein langgestrecktes Infiltrat von schwarzroter Farbe. Die Lymph-

*Knoten* am Halse haben sich in der letzten Zeit stark vergrössert. Um den Hals herum findet sich ein Kranz von erbsen- bis gut walnussgrossen harten Tumoren, der an den Seiten am breitesten ist; auch im Nacken einige Tumoren. Die Haut ist im allgemeinen über den Knoten gut verschiebbar, und die Knoten lassen sich palpatorisch gegeneinander abgrenzen. In beiden Schulterhöhlen erbsen- bis bohnen-grosse Lymphknoten. In den Cubital-falten nur einige erbsengrosse. In den Leisten mehrere erbsen- bis bohnen-grosse. *Hände*: Die Haut ist an beiden Handrücken

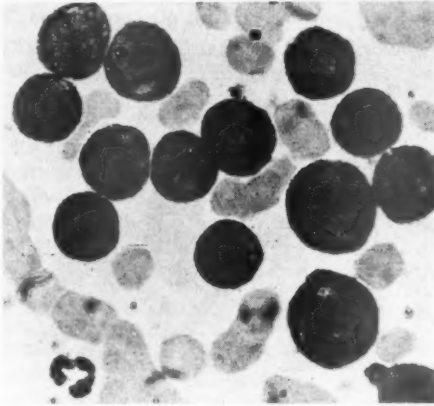


Abb. 27 a. Sternalpunktat. Myeloblasten; links unten ein segmentkerniger Granulocyt.

hart ödematös zu palpieren; die beiden proximalen Phalangen des zweiten bis fünften Fingers und die Grundphalanx des Daumens sind perlenschnurartig stark aufgetrieben. Die *Füsse* sind ödematös, hauptsächlich der rechte; keine Veränderung der Zehenphalangen. Herz wie bisher. An den *Lungen* keine sichere Dämpfung; das Atmungsgeräusch ist völlig von den stridorösen Geräuschen überdeckt. Bauch überall weich und druckunempfindlich. *Leber* und *Milz* nicht palpabel.

21.7. *Leber* und *Milz* heute 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel.

23.7. Lymphknoten und Hauttumoren sind noch grösser geworden; verstärkter Stridor; der Harn ist die letzten Tage ins Bett gegangen (früher konnte der Patient sich trocken halten), auch die Fäces gehen ins Bett; heute ein paarmal Erbrechen.

23.7. *Exitus.*

Während des ganzen Krankheitsverlaufs war die Temperatur subfebril.

*Tuberkulinproben* (MANTOUX 0,01, 0,1 und 1 mg): neg.

*WR* neg.

*Harn*: HELLERS Eiweissprobe neg.; BENCE-JONES' Eiweisskörperchen neg.; kein Zucker; Sed. o. B.

21.6. *Sternalpunktion*: Sehr zellenreiches Präparat. Die kernführenden Zellen setzen sich fast ausschliesslich (bis 97 %) aus grossen runden Zellen mit zentral, vereinzelt exzentrisch gelegenen grossem Kern zusammen; im Plasma kleine Vakuolen und

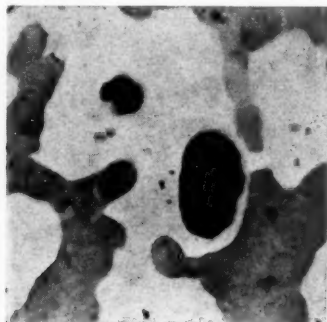


Abb. 27 b. Blutpräparat. Rechts unten ein Myeloblast, links ein neutrophiler segmentkerniger Granuloct.

zahlreiche Granula; die Kernstruktur ist recht locker, siebartig und mit kleinen, gut abgegrenzten Vakuolen versehen; die Zellen sind reichlich doppelt so gross wie ein normales rotes Blutkörperchen. Im übrigen sind vereinzelte sehr reife neutrophile Leukocyten festzustellen. Einzelne Normoblasten (siehe Abb. 27).

## Blutproben:

Hb (korr. SAHLI):	Bei Krankheitsbeginn	80,	schliesslich	48
Rote Blkr.:	"	4 460 000,	"	2 310 000
Weisse Blkr.:	"	11 100,	"	9 200
Thrombocyten:	"	196 000,	"	107 000
Retikuloeyten:	"	6 ‰,	"	31 ‰
Neutroph. segm.:	"	35 %,	"	14,5 %
» stabk.:	"	12 %,	"	17 %
Eosinophile:	"	3,5 %,	"	1,5 %
Basophile:	"	0,5 %,	"	0
Kleine Lymphoc.:	"	40 %,	"	57 %
Monocyten:	"	3 %,	"	1,5 %
Myeloblasten:	"	6 %,	"	8,5 %

Die höchste Leukocytenzahl wurde am 29.4. verzeichnet: 11 100 pro cmm.

Die Myeloblasten im Blut haben ein gleichartiges Aussehen wie die im Sternalpunktat, doch ist ihre Form bisweilen oval; ihre Anzahl ist höchstens 13 % (am 7.7.), in einer Probe (am 7.6.) nur 1 %. (Siehe Abb. 27 b.)

*Röntgenuntersuchungen* (siehe Abb. 29) (Doz. HELLMER):

8.5. „Bei der Röntgenuntersuchung der Unterarme und Unterschenkel sieht man teils tangential zur Corticalis verlaufende periostale Auflagerungen längs Epi-, Meta- und Diaphysen, namentlich an der rechten Elle und der linken Speiche; teils finden sich in Epi- wie Diaphysen umschriebene Destruktionen nebst einer Auflockerung der normalen Struktur, am ausgeprägtesten an den Epiphysengrenzen. Periostale Auflagerungen auch an den distalen Humerusenden.

Auch im Fuss- und Handskelett sieht man an mehreren Stellen eine blasenförmige Auflockerung der Struktur in den etwas plumpen Strahlbeinen. In den Metacarpalia I und V sin. sind ebenfalls Destruktionsherde zu verzeichnen, die an der erstgenannten Stelle mit einer Infraktion verlaufen. Ausserdem periostale Auflagerungen an den mittleren Metakarpalknochen der rechten Hand.

Die Röntgenuntersuchung hat also multiple Destruktionsherde und ausgedehnte periostale Auflagerungen an mehreren Röhrenknochen festgestellt.“

15.5. Röntgenuntersuchung des Rückgrats, Beckens und der Hüftgelenke sowie Seitenbild des Schädels: „wie bisher keine Anzeichen von Tumormetastasen.

Normaler Thoraxbefund.“

20.6. Röntgenbild des Handskeletts: „Die örtlichen Veränderungen im Metacarpale I dx. und V sin. sind seit der vorigen Untersuchung zurückgegangen. In beiden Handskeletten jetzt generelle Veränderungen in Form von Osteoporose. Die Metakarpalien und Phalangen sind plump, die Struktur dieser Knochen ist grobmaschig. Ausserdem sieht man periostale Auflagerungen um die Metaphysen.

Unverändert normaler Thoraxbefund.

Die Röntgenuntersuchung steht im Einklang mit der Annahme einer Systemkrankheit des Blutes.“

*Pathologisch-anatomische Untersuchungen:*

*Halslymphknoten*, am 27.5. probeexzidiert (Prof. E. SJÖVALL): „Das Ergebnis dieser Untersuchung ist prinzipiell das gleiche wie bei der Untersuchung am 28.3.“ (siehe oben S. 199). „Der Lymphknoten ist vollständig umgebaut durch die pathologischen



Abb. 29 a.



Abb. 29 b.

Aleukämische Myelose. Rtg.-Photos der Unterarme, Proliferationen in Form von periostalen Auflagerungen und Destruktionen in Form von Auflockerungen und multiplen kleinen zirkumskripten Destruktionsherden in Epi- und Diaphysen, besonders an den Epiphysengrenzen, zeigend.

Proliferationen, die als recht breite und solide Züge plasmaähnlicher Zellen, etwa vom Typus der Reticulumzellen, erscheinen. In diesen Zellstreifen findet man feine, wenn auch wenig dicht gelagerte Silberfibrillen. Die endgültige Diagnose ist nicht leicht,

doch dürfte man eine Form von ausgebreiteter Retikulose annehmen können.

Leistendrüse, am 13.5. probeexzidiert: Der probeexzidierte Inguinallymphknoten zeigt völlig normale Struktur mit Mark und Rinde, Primär- und Sekundärfollikeln. Keine fremden Zellelemente.“



Abb. 29 c. Aleukämische Myelose mit multiplen Destruktionsherden und periostalen Auflagerungen im Handskelett.

*Sektion und histologische Untersuchung* (Doz. C. G. AHLSTRÖM): „Leiche eines kleinen Knaben, recht zart und mager. Das Gesicht ist durch mächtige tuberöse Auftreibungen in der Subcutis grotesk entstellt. Die Auftreibungen finden sich vor allem mitten an der Stirn, am Nasenrücken und den benachbarten Teilen der Backen, an der Mittelpartie der Oberlippe und am Kinn. Auch vor dem linken Ohr eine grosse, knotige Vorwölbung. Die Haut

über den tuberösen Partien ist blaurot verfärbt. Das Gesicht macht den Eindruck einer *Facies leontina*.

An den Armen ist die Haut dicht mit grösseren und kleineren Infiltraten besät, ebenso am Rumpf, stärker an den Beinen und hier mit derselben Blutungstendenz wie an Armen und Gesicht.

In den Leisten und Schulterhöhlen werden grosse Lymphknotenpakete palpiert. Hier treten Konglomerate von bis walnussgrossen, grauweissen Drüsen mit feuchter Schnittfläche, die einzelne Blutungen zeigt, hervor. Die Lymphknoten sind voneinander isoliert. Auch in den Kniekehlen vergrösserte Lymphknoten. An beiden Halsseiten grosse Drüsenansammlungen, welche die Haut vorwölben.

Das Perikard ist glatt und glänzend, zeigt aber verstreute Punktblutungen. Das Herz ist von normaler Grösse und ziemlich gut kontrahiert. Herzklappen o. B. Das Herzfleisch ist blassbraun ohne Blutungen.

*Brustfellsäcke* o. B. Die Lungen im ganzen wie Luftkissen, hinten aber zeigen sie zahlreiche eingesenkte, blaurote Partien. Keine subserösen Blutungen. Keine Lungeninfiltrate. Keine Pneumonien, doch enthalten die Bronchien viel eitriges Sekret.

*Rachenschleimhaut* blass, ohne Belag oder Blutungen. Tonsillen stark vergrössert, markig, grauweiss. Auch die Zungentonsillen sind vergrössert und markig angeschwollen. Der Introitus laryngis ist durch mächtige Infiltrate längs der Rückseite der Epiglottis und in den Plicae ary-epiglotticae verengert. *Trachea* und *Speiseröhre* o. B. Paratracheal und im Mediastinum zahlreiche vergrösserte Lymphknoten. *Thymus* normal gross, von recht schlottiger Konsistenz und ohne Blutungen.

*Peritoneum* glatt und glänzend. Topographie der Bauchorgane normal.

*Leber* für das Alter von normaler Grösse (600 g), blass braunrot. Die Schnittfläche ist homogen und ohne erkennbare Zeichnung. Gallenblase und Gallenwege o. B.

*Milz* vergrössert (100 g), von recht fester Konsistenz und hell braunrot. In der Schnittfläche sieht man zahlreiche konfluierende, grauweisse, unscharf abgegrenzte Herde bis zur Grösse eines Sago-korns.

*Magen* und *Duodenum*: das lymphatische Gewebe des Darmkanals ist stark angeschwollen, besonders im Colon, wo jeder Follikel als ein erhöhter, markiger, weisser Knoten hervortritt.

*Pankreas* und *Nebennieren* o. B.

*Nieren* von normaler Grösse, blassgelb, mit leicht abzulösender Kapsel. Etwas unscharfe Zeichnung. Nierenbecken o. B. Stark



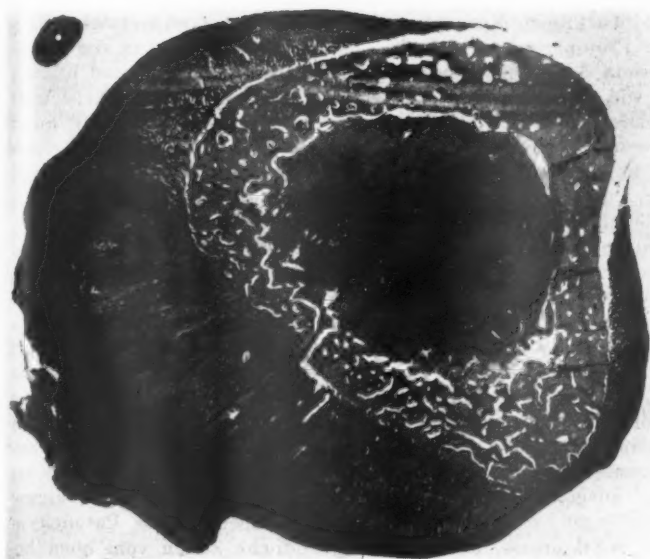


Abb. 30. Querschnitt durch die Tibia von Fall 128. Die Markhöhle ist mit unreifen Blutzellen angefüllt, welche die Haverschen Kanälchen durchsetzen und an der Aussenseite der Compacta als eine mächtige subperiostale Infiltration in Erscheinung treten.

vergrösserte Lymphknoten in den Mesenterien und retroperitoneal.

Bei der Freilegung des *Knochenmarks* im Femur sieht man verstreute kleine Blutungen im Periost und den umgebenden Weichteilen. Das Knochenmark ist graurot, recht fest. An der Tibia und dem distalen Teil des Femur findet sich eine mächtige periostale Auflagerung in Form eines mehrere Millimeter dicken, rotbraunen, markigen Mantels, der an verschiedenen Stellen durch die Compacta hindurch mit dem Mark in Verbindung zu stehen scheint (siehe Abb. 30).

An der Innenseite der Schädeldecke sieht man eine dichte Aussaat von bis knapp erbsengrossen, rundlichen Arrosionsherden in der Theca interna. Die Dura mater sowie das Gehirn und die weichen Hirnhäute zeigen keine Besonderheiten.

*Mikroskopische Untersuchung: Knochenmark:* Das normale Knochenmarkparenchym ist vollständig von einer gleichmässigen Proliferation ziemlich grosser Zellen mit rundlichem, ovalem oder

etwas buckligem Kern, distinktem Kernkörper und etwas spärlichem Protoplasma verdrängt. Die Zellen durchsetzen die Tibia-compacta durch die Haverschen Kanälchen hindurch und breiten sich wie ein mächtiger Mantel im periostalen Bindegewebe aus; ein Zerstören des Knochens ist an der untersuchten Stelle nicht festzustellen. *Milz*: Die malpighischen Körperchen treten deutlich in Erscheinung, ebenso die Grenze zwischen weisser und roter Pulpa. Die pathologischen Veränderungen finden sich in der letzteren, und zwar in Form einer recht dichten Einlagerung von unreifen Blutzellen mit rundlichen, polygonalen oder bisweilen etwas ausgezackten Kernen und recht reichlichem Protoplasma. In der roten Pulpa auch eine spärliche Einlagerung von oxydasepositiven Zellen, bei denen es sich um polynukleäre Leukocyten handelt. *Leber*: Im Portabindegewebe sieht man hier und dort spärliche Infiltrate, die sich aus denselben Zellen aufbauen wie in Knochenmark und Milz. Die Zellen sind oxydasenegativ. Keine pathologische Einlagerung oder Proliferation von Zellen in den intratrabekulären Kapillaren. Die Kupferzellen sind nicht angeschwollen. *Lymphknoten*: Die normale Lymphknotenstruktur ist völlig ausgelöscht und an einzelnen Stellen sieht man kleine Anhäufungen von Leukocyten. Im übrigen ist das Parenchym durch recht grosse, hauptsächlich rundliche Zellen vom oben beschriebenen Aussehen ersetzt. Nur spärliche gracile feine Bindegewebsfibrillen sieht man zwischen den Zellen (bei Färbung nach MALLORY). *Tonsillen*: Das lymphatische Gewebe zeigt hier dieselben Veränderungen wie in den Lymphknoten.“

Doz. AHLSTRÖM beurteilt die Befunde wie folgt:

„Hier liegt eine leukotische Proliferation vor, die das ganze blutbildende Parenchym und in exzessivem Grade die Haut, speziell im Gesicht, beteiligt. Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine lymphatische Natur des Prozesses. Die Differentialdiagnose wägt zwischen einer Myeloblastenleukämie oder einer von unreifen Zellelementen aufgebauten Retikulose.“

*Pathologisch-anatomische Diagnose*: „Leukose mit systematischer Ausbreitung in Knochenmark, Lymphknoten, Leber, Milz und Verdauungskanal sowie mit exzessiven Infiltraten in der Haut, besonders im Gesicht.“

*Zusammenfassung*: Ein 3  $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe bekommt einen schnell grösser werdenden Tumor malignen Charakters in der Haut über der linken Schläfe. Histologische Untersuchungen der regionären vergrösserten Lymphknoten ergeben ein Bild, das uns im Zweifel darüber lässt, ob es sich um eine sar-

komatöse Reticulumzellenproliferation oder um einen leukotischen Prozess handelt.

Der fortgesetzte Verlauf der Krankheit trägt in vieler Beziehung das Gepräge einer „Systemkrankheit“, einer Leukose oder Retikulose ähnlich. Klinisch tritt die Beteiligung des Skeletts — ausgedehnte Destruktionsherde und periostale Auflagerungen — in den Vordergrund, und in der Haut sehen wir, ausser den grossen Tumoren, multiple kleine Infiltrate, vorübergehenden Zoster und Blutungen. Leber und Milz waren erst im Endstadium palpabel vergrössert.

Zwischen Blutstatus und Myelogramm herrscht ebenso wie in dem Fall von MOESCHLIN und ROHR insofern eine starke Diskrepanz, als man nie ein richtig ausgeprägt leukämisches Blutbild sieht; die Leukocytenzahl überschreitet nie den Wert 11 100 und in dem sonst völlig normalen Blutaussstrich findet man höchstens 13 % Myeloblasten; im Sternalpunktat dagegen ist der Myeloblastengehalt 97 %.

Die Myeloblasten des Sternalpunktats haben nicht ganz dasselbe Aussehen wie die des Blutes. Ihr pathologischer Charakter drückt sich in einer Granulierung und Vakuolisierung des Protoplasmas aus. Solche morphologischen Unterschiede zwischen den Myeloblasten im Knochenmark und denen im Blut hat gerade ROHR hervorgehoben. (Wenn man wollte, könnte man sie wegen ihres atypischen Aussehens als „Paramyeloblasten“ bezeichnen.) Aus der Morphologie der Knochenmarkmyeloblasten kann man vielleicht die mangelnde Reife sowohl als den pathologischen Charakter dieser Zellen ablesen. Gerade die grosse Unreife erklärt möglicherweise die Schwierigkeit, pathologisch-anatomisch (und auch klinisch) zu entscheiden, ob wir es mit Leukose oder Retikulose zu tun haben. U. a. von NORDENSONS (1938) Befunden ausgehend, aus denen hervorgeht, dass man im Sternalpunktat akuter Myeloblastenleukosen unzweifelhafte Übergänge von hyperplastischen Reticulumzellen zu Myeloblasten findet, kann man vermuten, dass die Grenze zwischen Retikulose und Leukose bisweilen fliessend sein muss. In meinem Fall möchte ich in der Vakuolisierung und vielleicht auch in der Granulierung

des Protoplasmas der Myeloblasten etwas erblicken, was die enge Zusammengehörigkeit der Zellen mit Reticulumzellen andeutet. Es ist möglich, dass hier die Erklärung dafür zu suchen ist, dass es bei der histologischen Untersuchung so schwierig zu entscheiden ist, ob eine Retikuloose oder eine Leukose vorliegt; und dies erklärt vielleicht auch, weshalb die Blutuntersuchung eine so schwache Stütze für die Diagnose „Leukose“ liefert, denn wenn die Myeloblasten wirklich den Reticulumzellen nahestehen, wird man erwarten können, dass sie auch noch etwas von dem Charakter der Reticulumzellen als fester Zellelemente, die nicht gern im strömenden Blut auftreten, behalten haben.

Das Wesentliche an diesem Falle ist gleichwohl, dass man ebenso wie in MOESCHLINS und ROHRS Fall das Knochenmark mit Myeloblasten vollgepfropft findet, während das Blutbild wenig charakteristisch ist und Leber und Milz nicht vergrößert sind. *Der Fall bestätigt insofern die Feststellung der genannten Autoren, dass eine Leukose aleukämisch bleibt, solange der pathologische hyperplastische Prozess auf das Knochenmark beschränkt ist.* Solche Leukosen ohne charakteristisches Blutbild, doch mit typischem myeloblastischem Knochenmark sind in den letzten Jahren ziemlich oft beschrieben worden (SEGERDAHL, 1934; AHLBERG und NORDENSON, 1938; WELIN 1942 u. a.).

#### e) Zusammenfassung.

1) Der Verf. gibt einen Überblick über das Problem der Monocyten- (Monoblasten-)leukose und der bekannteren Theorien hinsichtlich der Genese dieser Krankheit:

nach RESCHAD und SCHILLING eine retikuloendotheliale Genese (gemäss der von SCHILLING begründeten trialistischen Anschauung);

nach NAEGELI u. a. wird die Krankheit als eine Art von myeloischer Leukose (Paramyeloblastose) betrachtet;

nach HITTMAYER u. a. gibt es eine „myelogene Monocyten-leukämie“ und eine „leukämische Retikuloendotheliose“.

2) Zwecks Diskussion des Problems Monocyten- (Monoblasten-)leukose und Retikuloose werden zwei Fälle referiert,

und zwar eine Monoblastenleukose und eine Retikuloze vom Typus LETTERER-SIWE; die beiden Fälle zeigen wenig Ähnlichkeit miteinander; während der erste durchaus das Gepräge einer typischen Leukose ohne Retikuloze hat, ist das Blutbild des letzteren ganz uncharakteristisch, doch besteht histologisch eine ausgesprochene generelle Retikuloze mit Fibrillen- und Syncytienbildung.

3) Die Diskussion über den Zusammenhang zwischen Leukose — speziell Monocytenleukose — und Retikuloze stützt sich u. a. auf Fälle aus der Literatur, die klinisch und hämatologisch das Bild einer typischen myeloischen Leukose und pathologisch-anatomisch einer Retikuloze mit Fibrillenbildung zeigten; die Überlegungen münden in Theorien darüber aus, dass der Zusammenhang gerade zwischen Monocytenleukose und Retikuloze nicht leicht aufzuzeigen ist, da auch andere Leukoseformen eine unklare Abgrenzung gegen die Retikuloze zeigen können; gestützt u. a. auf SCHULTZ' und KRÜGERS Gesichtspunkte wird dargelegt, dass dieser Zusammenhang verständlich sein dürfte, wenn man das undifferenzierte Mesenchym als die Matrix sowohl der Leukosen wie der Retikulosen betrachtet.

4) Beschreibung eines Falles von Geschwulstbildung in der Haut und ausgedehnten Skelettveränderungen bei aleukämischer Myeloblastenleukose — ohne Hepatosplenomegalie —, in welchem Falle eine ausgesprochene Diskrepanz zwischen dem ziemlich uncharakteristischen Blutbefund und dem um so kennzeichnenderen Sternalpunktat, das 97 % pathologische Myeloblasten aufweist, vorliegt; die pathologisch-anatomische Diagnose lautet auf Myeloblastenleukose, doch mit einem gewissen Vorbehalt für die Möglichkeit einer Retikuloze.

5) Die Betrachtung des letztgenannten Falles zeigt ebenso wie die früheren Überlegungen eine ziemlich unscharfe Grenze zwischen Leukose und Retikuloze; ausserdem bestätigt der Fall die Auffassung von MOESCHLIN und ROHR, dass eine myeloische Leukose leicht aleukämisch bleibt, solange die Hyperplasie der Leukosezellen (in diesem Falle der pathologischen Myeloblasten) sich auf das Knochenmark beschränkt.

## IX.

**Leukämoide Reaktionen (L. R.) im Kindesalter.****a. Einleitung.**

Jeder Fall von Leukose stellt einen vor differentialdiagnostische Probleme, die sehr oft nicht gleich gelöst werden können. Die volle Klarheit bringt der weitere Verlauf — vielleicht gar erst die postmortale Untersuchung. Die Krankheitsbilder der Leukose sind, wie aus dem vorigen Kapitel hervorging, wechsellvoll. Zwei Leukosefälle können einander so unähnlich sein, dass es schwerfällt, ihre Zusammengehörigkeit zu erkennen. Als Arbeitshypothese in der Praxis könnte man mit ARNETH die Leukosen als „leukämische Reaktion“ bezeichnen. Dabei bleibt die Frage der Deutung des Falles offen. Und bei einer solchen Einstellung ist man gezwungen, mit seinen Untersuchungen bis auf den Grund zu gehen. Dadurch vermeidet man die Gefahr unrichtiger und übereilter Schlussfolgerungen betreffs der richtigen Diagnose. Jeder Fall, der eine solche „leukämische“ oder „leukämoide“ Reaktion (L. R.) zeigt, mag sie nun myeloisch, lymphatisch, monocytär, akut oder chronisch sein, ist deshalb so gründlich und vielseitig wie möglich aufzuklären und zu beobachten in dem Bewusstsein, dass die Diagnose „Leukose“ falsch sein kann und die Prognose vielleicht nicht infaust ist.

Hier spielen eine grosse Menge von Krankheitszuständen eine hervorragende Rolle. Vor allem solche, die irgendwie Reaktionen auslösen, welche in einer oder mehreren Beziehungen den Leukosen gleichen. Man nennt solche Reaktionen „leukämoide Reaktionen“ (KRUMBHAAAR). WARD (1913) nannte sie „secondary or sytomatic leukemia“ (zit. nach FORKNER).

Als einer der ersten hat KRUMBHAAAR solchen leukämoiden Reaktionen eingehenderes und vielseitiges Interesse geschenkt. Im Jahre 1926 studierte er 10 Fälle verschiedener Art und fand dabei Krankheitsbilder, die mal der einen, mal der anderen Leukoseform glichen. Es gibt sowohl myeloische als

lymphatische und monocytäre L. R. Die fraglichen Fälle geben einen überzeugenden Eindruck von der Variabilität der leukämoiden Reaktionen. Da gibt es Fälle von Masern, Pertussis, akuten unspezifischen Infektionen, Agranulocytose, die an lymphatische aleukämische Leukose erinnern. Die Ähnlichkeit beschränkte sich in KRUMBHAARS Fällen nicht immer nur auf das Blutbild, sondern erstreckte sich bisweilen auch auf das klinische Bild (beispielsweise lag in ein paar Fällen hämorrhagische Diathese vor). Da fanden sich auch Fälle von Sepsis, Knochenmarkvergiftung (Senfgas), Myelom mit Blutbildern wie bei myeloischer Leukose. Schliesslich gab es auch Fälle, bei denen es schwer war, einen realen Zusammenhang zwischen dem leukoseähnlichen Zustand und einer Krankheit anderen Schlages zu erkennen: in einem Falle lag ein Morbus Banti vor, in einem anderen eine akute Gastroenteritis, die beide in ihrem Krankheitsbild typisch leukotische Züge aufwiesen. KRUMBHAAR geht in seinen Folgerungen so weit zu sagen, eine Unterscheidung zwischen terminalem „leukämoidem“ Blutbild (mit Knochenmarkhyperplasie und Infiltration der Viscera) und einer akuten terminalen Leukose sei undurchführbar.

#### b. Das pathologisch-anatomische Bild bei L. R.

Wie sich das pathologisch-anatomische Bild bei leukämoiden Reaktionen ausnehmen kann, ist kürzlich von WIENBECK (1942) gezeigt worden. Er hat gefunden, dass man bei myeloisch-leukämoider Blutbildung leukämoide Vorgänge im Knochenmark feststellt, die stets den Charakter reaktiv-hyperplastischer Zellbildung tragen und dabei die orthologische Markhypertrophie zeigen; betreffs der extramedullären Myelopoese (die am besten in der Leber studiert wird) findet er, dass sie mit Bestimmtheit von Zellen stammt, die in der Leber ortständig sind (hier gibt es also keine heterotope Myelopoese). In der genannten Hinsicht unterscheidet sich die myeloisch leukämoide Blutbildung von der myeloischen Leukose, die eine primäre Krankheit des Knochenmarks ist und bei der die Infil-

trate in Milz und Leber durch Metastasierung („Kolonisation“) entstanden sind und die so eingewanderten Zellen in diesen Organen wuchern (bei myeloischer Leukose haben wir mit anderen Worten eine heterotope Myelopoese).

Nach demselben Verfasser ist die leukämoide Lymphopoese dadurch gekennzeichnet, dass ein Granulationsgewebe unter Ausbildung von Lymphnoduli mit Regenerationszentren, d. h. Lymphocyten + Reticulum in Symbiose, zur Entwicklung kommt. Zum Unterschied hiervon kommt die leukotische Lymphopoese zustande durch streifen- und zapfenförmiges Wachstum von Lymphadenosegewebe (also auch hier Symbiose von Lymphocyten und Reticulum), doch ohne Bildung von Regenerationszentren; und ausserdem ist das Wachstum hier, wie bei der myeloischen Leukose, infiltrierend und metastasierend wie bei einer malignen Geschwulst.

### c. Übersicht über verschiedene Zustände mit L. R.

Im folgenden gebe ich einen Überblick über Zustände, die mit L. R. einhergehen können. Ich möchte vorausschicken, dass dieser Überblick in keiner Weise Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann, denn leukämoide Reaktionen können offenbar fast bei jedem krankhaften Zustand auftreten.

Wie schon gesagt, kann die L. R. jeder Leukoseform gleichen, der myeloischen wie der lymphatischen oder der monocytären.

In der Hauptsache findet man L. R. bei:

- 1) akuten Infektionen;
- 2) chronischen Infektionen;
- 3) malignen Tumoren;
- 4) Anämien;
- 5) Vergiftungen und
- 6) Endstadien von Krankheiten.



### 1) L. R. bei akuten Infektionen.

Man hat also L. R. bei einer Reihe verschiedener akuter Infektionen beobachtet. Einige weitere einschlägige Erfahrungen seien hier angeführt.

**Mononucleosis infectiosa.** Eine Krankheit, die oft in beunruhigender Weise unter dem Bilde einer akuten Leukose beginnt, ist die *Mononucleosis infectiosa* (die wohl zu den Krankheiten gehören dürfte, die früher als „Pfeiffersches Drüsengenie“, „Lymphadenosis benigna“ und „Monocytenangina“ bezeichnet zu werden pflegten). Die Ähnlichkeit mit der Monocytenleukose oder der akuten lymphatischen Leukose ist bekannt, so dass die Differentialdiagnose bei Beginn der Krankheit oft schwierig ist; auch wenn man im Ausstrich typische Monocyten findet, ist man doch hinsichtlich der Diagnose stets sehr im Zweifel, besonders wenn die Zahl der weissen Blutkörperchen sehr hoch ist, z. B. gegen 50 000. Das klinische Bild hat oft gerade das von PFEIFFER (1889) beschriebene Aussehen: Fieber, allgemeine Lymphknotenschwellung, Milz- und Lebertumor. Angesichts dieses Krankheitsbildes lässt es sich nicht vermeiden, dass man äusserst unsicher ist, bis der fortgesetzte Verlauf durch seinen gutartigen Charakter den wahren Zusammenhang aufdeckt. Für die Differentialdiagnose sind vor allem zwei Untersuchungen von Wichtigkeit: die *Sternalpunktion* und die *serologische Probe* (nach PAUL-BUNNEL, HANGANATZIU-DEICHER).

Was das Sternalpunktat betrifft, soll dieses im allgemeinen ein normales Bild zeigen. HENNING und KEILHACK (1939), welche die Ergebnisse von Sternalmarkuntersuchungen zusammengestellt haben, kommen zu dem Resultat, dass die Mononucleosis infectiosa ihre charakteristischen Zellen nur im Blut zeigt, während das Knochenmark unbeteiligt ist, ein wichtiges Kriterium für die Abgrenzung gegen akute Leukosen. Diese Auffassung teilen NORDENSON (1940) und, obwohl nicht vorbehaltlos, SCHULTEN (1937) und ROHR (1940); ihre Vorbehalte stützen SCHULTEN und ROHR auf Befunde, die u. a. FREEMAN erhoben hat, der in Markausstrichen 84 % Lymphocyten fand;

zu ähnlichen Ergebnissen ist auch MARKOFF gekommen. Auch ROHE hat einen solchen Fall von typischer Mononucleosis infectiosa gesehen und „in einem reinen Markausstrich eine ganz auffallend starke lymphatische Hyperplasie festgestellt, so dass eine reine ablehnende Haltung nicht mehr gerechtfertigt ist“.

VERHAGEN (1941) untersuchte Knochenmarksausstriche bei Mononucleosis infectiosa (2 Fälle) und Rubeola (1 Fall) und fand als wesentliche Abweichung von normalem Knochenmark eine deutliche Linksverschiebung der granulierten Leukocyten sowie eine Zunahme der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Eine lymphatische Hyperplasie bestand nicht, und sog. „Lymphoidocyten“ fehlten völlig. Blut- und Knochenmarkbild zeigten Diskrepanz sowohl bei Mononukleose als bei Rubeola. Der Verf. erblickt darin einen der Belege dafür, dass die beiden Krankheiten miteinander verwandt sind.

Es besteht offenbar Einigkeit darüber, dass lymphatische Knochenmarkhyperplasie bei Mononucleosis infectiosa zu den Ausnahmen gehört (ebenso wie das Fehlen von Knochenmarkhyperplasie bei lymphatischer Leukose zu den Ausnahmen gehört).

Was die serologische Probe, die Komplementbindungsreaktion nach PAUL-BUNNEL oder HANGANAZIU-DEICHER betrifft, so ist natürlich ein positiver Ausfall diagnostisch wertvoll. Da die Probe indessen erst 1—2 Wochen nach Krankheitsbeginn positiv ausfällt, verliert sie einen Teil ihres Wertes; oft hat sich der Zustand des Patienten nämlich nach dieser Zeit schon so weit gebessert, dass die Möglichkeit der Leukose ohnehin entfällt.

ANNE-MARIA JOHANN (1941) hat den Wert der HANGANAZIU-DEICHER-Reaktion bei Pfeifferschem Drüsenfieber und ähnlichen Zuständen in 112 Fällen untersucht. Die Probe war positiv in 13 Fällen und negativ in 4 Fällen von Pfeifferschem Drüsenfieber, pos. in 3 und neg. in 4 Fällen von „lymphoidzelliger“ Angina, neg. in 15 Fällen von Rachendiphtheritis, 20 Fällen von Angina, 6 Tuberkulosefällen, 7 Fällen von Drüsenanschwellung, 3 Fällen von Polyarthritiden u. a. m.

Hauptsächlich sind es also die Fälle, die unter dem Bilde des Pfeifferschen Drüsenfiebers verlaufen, die meist, aber nicht immer, einen positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion zeigen.

Die Fälle, die eine positive PAUL-BUNNEL-Reaktion zeigen, dürften zu einer Gruppe zusammenzufassen sein, denn diese Fälle gehören offenbar ätiologisch zusammen.

2 Fälle vom Typus Mononucleosis infectiosa. Aus meinem eigenen Material teile ich zwei Fälle mit, die unter dem Bilde der Mononucleosis infectiosa verliefen. In dem einen Falle ist keine Komplementbindungsreaktion gemacht worden; ich teile den Fall aber trotzdem hier mit, da er klinisch und hämatologisch mit der Mononucleosis infectiosa unter dem Bilde des Pfeifferschen Drüsenfiebers übereinstimmt.

Der zweite Fall ist in jeder Beziehung typisch und die Komplementbindungsreaktion fiel positiv aus.

*Fall 40.* 7 <sup>9</sup>/<sub>12</sub>jähriges Mädchen. Hereditär nichts von Interesse. Die Patientin hat die Masern gehabt. Mit 5 Jahren Tonsillektomie und mit 6 Jahren Abrasio pharyngis. Neigte stets zu Racheninfektionen.

2 Wochen vor der Krankenhausaufnahme kam das Mädchen aus der Schule und klagte über Müdigkeit und Schmerzen in der rechten Leiste. Temp. 39,9°. Die Schmerzen hörten auf, sobald das Kind im Bett lag, und seitdem hat es nicht über subjektive Symptome geklagt. Es war munter wie vorher. Die Temperatur war morgens zwischen 38° und 39°, nachmittags etwa 40°.

Die Patientin wurde nun unter der Diagnose „*lymphatische Leukämie*“ in die Lunder Kinderklinik eingewiesen.

*Status bei der Aufnahme:* Guter Allgemeinzustand. Gute Farbe. Keine Hautblutungen.

*Lymphknoten:* An beiden Halsseiten vor der Ang. mandib. abwärts sowie längs dem hinteren Rande des M. st.-cleido eine Reihe erbsen- bis krachmandelgrosser, begrenzter, fester, verschiebbarer, druckunempfindlicher Adenitiden. In der rechten Schulterhöhle mehrere bis bohnergrosse, in der linken Schulterhöhle etwa erbsengrosse, in beiden Leisten ebenfalls bis bohnergrosse Adenitiden.

Die Patientin erscheint völlig unbeeinflusst. *Rachen:* grosse, etwas rauhe, injizierte Tonsillen. Kein Belag. Keine Zahnfleisch-

blutungen. Foetor ex ore. Im oberen Teil der Mundhöhle kleine punktförmige Blutungen. Herz und Lungen o. B.

Röntgenuntersuchung der Lungen: „Mässig vergrößerter rechter Hilusschatten, der besonders bei Rotation nach links mehrere kleine Verkalkungen zeigt. Lungenfelder o. B., ebenso Sinus und Diaphragma. — Das Bild gibt keine Anhaltspunkte für die Diagnose Leukämie, spricht vielmehr für eine möglicherweise ausgeheilte Hilustb.“ (Dr. BERGENDAL).

Bauch weich und druckunempfindlich. Leber 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Milz gleich unter dem Rippenbogen palpabel.

Die Patientin wird dann bald zusehends besser. Alle oben genannten Symptome verschwinden. Schon am 4. Tag im Krankenhaus ist das Kind fieberfrei. Es bekam keinerlei Behandlung. Keine Veränderungen im Harn.

Von Interesse ist das Blutbild, das folgendes Aussehen hat.

Tag	1.10.	4.10.	6.10.	13.10.	Kontrolle 2 Jahre später (6.10.32)
Hb. . . . .	85	85	—	88	80
Erythrocyt. (Mill.)	3,928	4,060	—	4,892	4,280
Leukoc. . . . .	15 000	13 600	10 700	9 300	6 500
Neutroph. . . .	26 %	20 %	18 %	25 %	
Eosinoph. . . .	3 %	1 %	1,5 %	1 %	
Basoph. . . . .	1 %	—	0,5 %	1 %	
Kleine Lymphoc.	15 %	40 %	10 %	47 %	
Monocyten . . .	55 %	39 %	70 %	26 %	

Bei der Nachuntersuchung 2 Jahre später weist das Mädchen keine Krankheitszeichen auf.

*Epikrise:* Der hier beschriebene Fall zeigt ein Krankheitsbild, das auf den ersten Blick viel mit einer Leukose gemeinsam hat: 1) Krankheitsbeginn unter Müdigkeitserscheinungen; 2) multiple Lymphknotenschwellungen; 3) Ecchymosen; 4) palpable Leber; 5) palpable Milz und 6) Blutveränderungen wie bei der Monocytenleukose nach SCHILLING und RESCHAD. Im Blutpräparat findet man bis 70 % Monocyten.

Indessen nimmt die Krankheit einen gutartigen Verlauf.

Schon nach ein paar Wochen ist die Patientin wiederhergestellt und kann aus dem Krankenhaus entlassen werden. Eine Nachuntersuchung 2 Jahre später zeigt, dass der Gesundheitszustand tadellos ist.

Der Fall ist aus einer Zeit (1930), wo man noch nicht mit voller Evidenz die Diagnose Mononucleosis infectiosa beweisen konnte, sondern den Fall hauptsächlich nach seinem Verlauf beurteilen musste. Theoretisch könnte man denken, es habe sich um eine in Heilung ausgegangene Leukose gehandelt. Indessen besteht kein Anlass, einen solchen Gedanken zu hegen. Mitteilungen über angeblich in Heilung ausgegangene Leukosen sind mit grösster Skepsis aufzunehmen.

Heute lässt sich die Frage in vielen Fällen von diesem Typus leichter lösen, und zwar mit Hilfe der PAUL-BUNNELSchen (HANGANAZIU-DEICHERSchen) Komplementbindungsreaktion, wenn man die Antwort auch erst nach 8—14tägiger Krankheitsdauer bekommt. Ausserdem kann man, wie gesagt, aus Knochenmarkproben auf den gutartigen Charakter des Falles schliessen, da das Myelogramm bei Mononucleosis infectiosa wenigstens meistens normal ist (ROHR, SCHULTEN, NORDENSON u. a.).

Der zweite Fall von Mononucleosis infectiosa ist folgender.

*Fall 138.* 11jähriger Knabe. Hereditär nichts von Interesse. Tb-Exposition nicht bekannt. Früher Windpocken, Masern, Keuchhusten, Ziegenpeter und möglicherweise Scharlach. — Mit 4 $\frac{1}{2}$  Jahren rheumatisches Fieber, im Zusammenhang damit Vergrösserung mehrerer oberflächlicher Lymphknoten. Seit der letzten Krankheit ist der Patient schwächlich; er bekommt dauernd Bronchitiden mit Atmungsbeschwerden (Bronchitis asthmatica?).

Die *jetzige Krankheit* begann etwa 1 Woche vor der Krankenhausaufnahme mit 38°—39° Fieber; gleichzeitig schwellen die Halslymphknoten stark an, so dass Weichteile und Kieferwinkel recht erheblich aufgetrieben sind. Keine Halsbeschwerden.

Krankenhausaufnahme am 2.9.1942.

*Status:* Guter Allgemeinzustand. Normal genährt. *Rachen* o. B. *Herz* nicht vergrössert, keine Geräusche. *Lungen* ohne Dämpfung, keine Nebengeräusche. *Bauch:* weich, druckunempfindlich, keine Palpationsbefunde. *Leber* und *Milz* nicht palpabel. *Reflexe:* Pupillar-, Patellar- und Fusssohlenreflexe o. B.

*Lymphknoten:* An der Backe vor dem linken Ohr ein bohnen-

grosser, nicht druckempfindlicher, verschiebbarer Lymphknoten. — An beiden Kieferwinkeln einige bohngrosse, längs der lateralen hinteren Halsseite beiderseits mehrere erbsengrosse, nicht druckempfindliche, bewegliche Lymphknoten. — In beiden Schulterhöhlen und Leisten einige erbsen- bis bohngrosse, druckunempfindliche Knoten.

5.9. Bisweilen ein wenig Husten. Lungen ohne Dämpfung oder Nebengeräusche. — *Tuberkulinprobe* (MANTOUX): 0,01 mg pos. — *SR* (LANDAU): 22 mm. — *Harn*: kein Alb. oder Zucker, im Sediment einzelne rote und weisse Blutkörperchen. —

10.9. Leber und Milz nicht palpabel. Guter Allgemeinzustand.

#### *Röntgenuntersuchungen:*

3.9. „Lungen: Verdichtung beider Hilusgebiete, am stärksten rechts. Keine Anzeichen von Lymphknotenschwellung im oberen Mediastinum. Hinter dem rechten Hilus im Lungenfeld eine daumenspitzen-grosse Parenchymverdichtung. Die Röntgenuntersuchung hat Drüsenvergrösserung im rechten Hilus sowie einen rechtsseitigen, hinter dem Hilus gelegenen Parenchymprozess gezeigt.“ (Dr. O. OLSSON.)

11.9. Keine Skelettveränderungen; keine Milzvergrösserung röntgenologisch nachweisbar.

*Temperaturverlauf* subfebril—afebril (siehe Abb. 31).

*Blutuntersuchungen:* Hb (nach SAHLI) zwischen 88 und 92; rote Blutkörperchen 4 700 000—5 100 000. Weisse Blutkörperchen siehe Abb. 31. Überraschend ist die hohe Lymphocytenzahl, bei der Krankenhausaufnahme 81 %; der nächste Blutstatus zeigt Lymphocyten, Monocyten und unreife Zellen (mononukleäre vom lymphoblastischen Typus) in einer Anzahl von zusammen 71 %. Nach und nach wird das Verhältnis zwischen neutrophilen und mononukleären Zellelementen normaler, so dass die letzteren bei der letzten Blutuntersuchung 44 % ausmachen. Thrombocyten werden 139 000 gezählt.

*Sternalpunktion:* 7.9. Zellenreiches Präparat; sehr abwechslungsreiches Bild mit ziemlich vielen Kernteilungsfiguren in den myeloischen Zellen wie auch in den Jugendformen der roten Blutkörperchen; die myeloischen Zellen herrschen vor und bestehen aus Myelocyten, Metamyelocyten, stabkernigen und segmentkernigen Neutrophilen und einigen Eosinophilen; die lymphocytären Zellelemente belaufen sich auf 25 %; auf 100 Leucocyten kommen 13 Normo- und 3 Megaloblasten; vereinzelte Megakaryocyten.

PAUL-BUNNELSche (HANGANAZIU-DEICHERSche) Reaktion im Blut (am Bakteriolog. Inst. Lund ausgeführt):

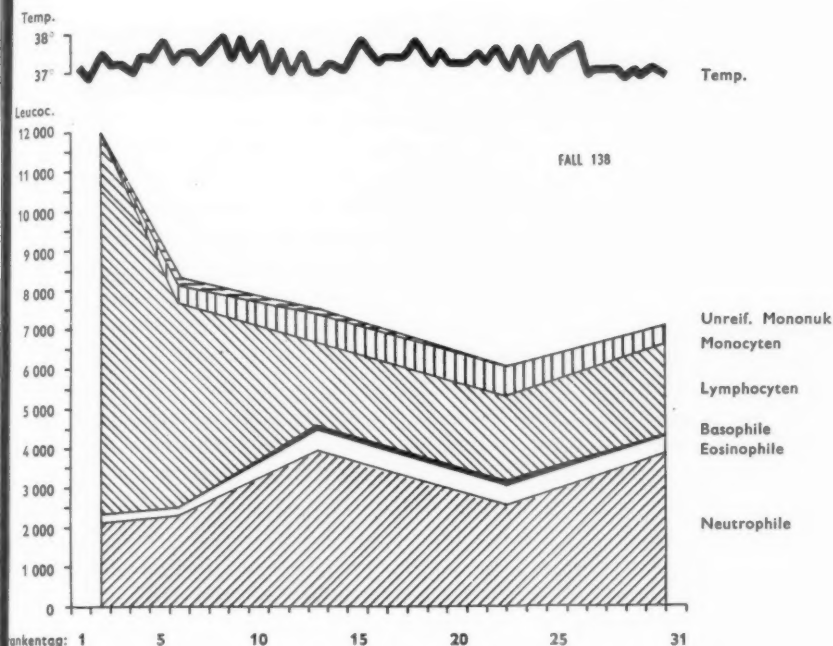


Abb. 31. Blutbild im Falle 138. *Mononucleosis infectiosa*. Temp. subfebril—afebril. Im Frühstadium der Krankheit dominieren die Lymphocyten; Monocyten ein wenig vermehrt; spärliche unreife Mononukleäre erscheinen während des Fieberstadiums; das Blutbild normalisiert sich mit Verschwinden des Fiebers.

7.9. pos.; Aggl. bis  $1/2\ 048$ ;  
 15.9. pos.; » »  $1/1\ 024$  und  
 1.10. pos.; » »  $1/512$ .

Am 3.10.1942 wird der Patient entlassen. Es sind jetzt keine Lymphknoten palpabel; bei physikalischer Untersuchung sind an den inneren Organen keine pathologischen Befunde zu erheben. Sehr guter Allgemeinzustand.

Ein Rückblick auf diesen Fall zeigt mehrere Erscheinungen von grossem Interesse; wir sehen akuten, fieberhaften Krankheitsbeginn, Beeinflussung des Allgemeinzustandes und multiple Lymphknotenschwellungen. Im Blutbild 12 000 weisse Blut-

körperchen, davon 81 % Lymphocyten. In später entnommenen Blutproben finden wir auch Monocyten sowie unreife mononukleäre Zellen. Dieses Bild ist verdächtig, so dass man vielleicht meint, einen Fall von lymphatischer Leukose vor sich zu haben. Besonders erwecken die unreifen mononukleären Zellen diesen Verdacht. Nach SCHULTEN (1939) und anderen ist es indessen an und für sich nicht verwunderlich, wenn man verschiedene atypische mononukleäre Zellen oder unreife (sogar Lymphoblasten!) bei Zuständen sieht, die keine lymphatische Leukose sind, nämlich gerade bei Mononucleosis infectiosa. Die letztere Diagnose wird in unserem Fall durch den guten Allgemeinzustand des Patienten gestützt, sowie durch die normalen Werte der Hb-Bestimmung, der roten Blutkörperchen und der Thrombocyten. Die Lungenveränderungen in Verbindung mit positiver Tuberkulinreaktion, Husten und hohen SR-Werten lassen an eine aktive Tuberkulose denken. Es liegt dabei auch der Gedanke nahe, dass man es vielleicht mit einem Tuberkulosefall zu tun hat, der mit leukämoider Reaktion verläuft, wie es WAGNER-HERING (1941) und andere geschildert haben.

Schon das Sternalpunktat zeigt in dem vorliegenden Fall, dass es sich kaum um eine Leukose handeln kann, da die Zellelemente in diesem Punktat sowohl morphologisch als hinsichtlich der quantitativen Verhältnisse zueinander ganz normal sind.

Die positive PAUL-BUNNEL-(HANGANAZIU-DEICHER)-Probe zeigt dann, dass hier ein Fall von Mononucleosis infectiosa vorliegt. Als Bestätigung dieser Diagnose schliesslich haben wir den weiteren gutartigen Verlauf und die völlige Restitution des Blutbildes.

„Infektiöse Lymphocytose“ bei verschiedenen akuten Infektionen. Ausser der Mononucleosis infectiosa kennen wir eine Reihe von akuten Infektionskrankheiten, die mit einer Erhöhung des Lymphocytengehaltes einhergehen, so dass dadurch anfangs eine Leukose vorgetäuscht werden kann. CARL SMITH (1941) schreibt, man könne solche Zustände bisweilen



bei Kindern bei allerlei Infektionen, z. B. solchen der oberen Luftwege, finden. Er schlägt dafür den Namen „infektiöse Lymphocytose“ vor (analog zu dem Ausdruck „infektiöse Mononukleose“). Diese „infektiösen Lymphocytosen“ treten, wie gesagt, bisweilen bei allen möglichen Infektionen auf, zugleich besteht Appetitlosigkeit, Blässe, Müdigkeit, Fieber; statt der neutrophilen Leukocytose, die man erwartet, findet man dann eine Lymphocytose, die höchst beträchtlich sein kann, so dass man also anfangs glaubt, einer lymphatischen Leukose gegenüberzustehen; nach SMITH wird man in dieser Auffassung ganz besonders bestärkt, wenn man ausserdem vielleicht im Myelogramm eine Zunahme der Lymphocyten findet, die im Verhältnis zur Lymphocytose des Blutes steht und also beträchtlich sein kann. Die Prognose ist eine gute und die Besserung pflegt nicht viele Tage auf sich warten zu lassen.

Auch bei mehreren anderen Infektionskrankheiten kann eine solche L. R. vorkommen. Ausser den schon erwähnten von KRUMBHAR beobachteten Fällen seien hier die Feststellungen einiger anderer Autoren genannt.

Aus dem eigenen Material führe ich die nachstehenden drei Fälle an, die mit SMITHS Beschreibung der „infektiösen Lymphocytose“ übereinstimmen.

### 3 Fälle von Rhinopharyngitis mit „infektiöser Lymphocytose“ bei Säuglingen.

*Fall 131.* 4 Mon. altes Mädchen. Hereditär nichts von Interesse. Geburtsgewicht 3710 Gramm. Brustkind. Gute Gewichtszunahme.

Die Krankheit begann 6 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Schnupfen und leichtem Husten, Appetitlosigkeit und etwa 38° Fieber; 30.1.1942 ins Krankenhaus.

*Aufnahmestatus:* Guter Allgemeinzustand, wohlgenährt, doch etwas schlaffes Fleisch. Tonus o. B. Schreit kräftig und energisch. Schnupfen. *Rachen* stark gerötet und geschwollen. *Herz:* Keine Nebengeräusche, regelmässiger Rhythmus. — *Lungen:* physikalisch o. B. *Bauch:* weich, druckunempfindlich, nichts zu palpieren. — *Ohren:* Trommelfelle o. B. — SR (LANDAU) 17/23.

Das Kind wird dann in normaler Weise gesund. Am 14. Krankheitstag eine vorübergehende Temperatursteigerung mit

Diarrhoe. Im übrigen verlief die Krankheit günstig und am 19. Tag nach Krankheitsbeginn wurde die Kleine entlassen. — Die Tuberkulinprobe nach MANTOUX mit bis zu 1 mg fiel negativ aus.

Bei der poliklinischen Nachuntersuchung war das Kind gesund. Von besonderem Interesse ist das Blutbild, das bei Beginn der Krankheit eine bemerkenswert hohe Lymphocytose zeigte.

Tag	30.1.	2.2.	10.2.	3.3.
Hb . . . . .	80	90	95	86
Rote Blkr. . . . .	4 840 000	4 840 000	4 500 000	4 160 000
Weisse Blkr. . . . .	12 600	7 100	7 000	13 100
Thrombocyten . . . . .		328 000		
Retikulocyten . . . . .				22 ‰
Neutrophile segm. . . . .	13 %	6 %	18 %	25 %
"    stabk. . . . .	2 %	1 %	4,5 %	9 %
Eosinophile . . . . .	—	1 %	1,5 %	4 %
Basophile . . . . .	0,5 %	—	0,5 %	0,5 %
Kleine Lymphocyten . . . . .	80 %	90 %	68,5 %	55,5 %
Monocyten . . . . .	2 %	2 %	5,5 %	6 %
Unreife mononukleäre Zellen .	2,5 %	—	1,5 %	—
Kernführende rote auf 100 weisse Blkr. . . . .	—	0,5	—	—

Die am 2.2. gemachte Tibiapunktion hatte folgendes Ergebnis: Lymphocyten 61,14 % (grosse 4,44 %, kleine 56,70 %); Myeloblasten 0,96 %; Promyelocyten 4,21 %; Neutrophile: Myelocyten 13,41 %, Metamyelocyten 8,43 %, stabkernige 4,78 %, segmentkernige 4,40 %; Eosinophile: Myelocyten 0,19 %, Metamyelocyten 0,76 %, stabkernige 0,77 %, segmentkernige 0,19 %; Megakaryocyten 0,38 %; Megakaryoblasten 0,19 %; Plasmazellen 0,19 %. Kernführende rote 8 auf 100 Leukocyten. 522 Zellen gezählt.

Am 2.2. Blutprobe für die PAUL-BUNNELsche Reaktion: neg.

Klinische Diagnose: Rhinopharyngitis ac. + Dyspepsia ac.

Fall 132. Mädchen, 2 Mon. Hereditär nichts von Interesse. Das jüngste von 4 Geschwistern. Geburtsgewicht 3 750 g; normale Geburt; Brustkind.

Erkrankte einen Tag vor der Aufnahme in die Klinik: wurde blass und fühlte sich heiss an, wollte nicht essen, Temp. 38,5°;

ausserdem roter Ausschlag an den Armen, der bei der Aufnahme ins Krankenhaus am nächsten Tage noch besteht.

*Aufnahmestatus:* Der Allgemeinzustand ist etwas beeinflusst. Blasses, stilles Kind. Ernährungszustand und Turgor normal. Keine Zyanose oder Dyspnoe. An beiden Unterarmen ein papulöser Ausschlag, am Körper ein allgemeinerer feiner Ausschlag. — *Pharynx* ganz hinten etwas gerötet. Reine, rhythmische *Herztöne*. *Lungen* physikalisch o. B. *Bauch* weich und druckunempfindlich.

17.12.1941. Nach 5tägigem Krankenhausaufenthalt wird die Patientin klinisch symptomfrei, doch mit *Lymphocytose* entlassen.

22.1.1942. Zur Kontrolle ins Krankenhaus. In der Zwischenzeit zu Hause hat das Kind einen durchaus gesunden Eindruck gemacht. Gute Gewichtszunahme. *Jetziger Status:* Guter Allgemeinzustand, etwas blass. Ernährungszustand, Tonus und Turgor o. B. *Haut:* kein Ausschlag. *Lymphknoten:* nicht palpabel. *Hals* o. B. *Nase* o. B. *Herz* ohne Nebengeräusche, keine Arrhythmie. *Lungen* physikalisch o. B. *Bauch* o. B. *Leber* und *Milz* nicht palpabel.

24.1. *Röntgenuntersuchung des Bauches:* „Nihil; keine Leber- oder Milzvergrösserung; Lungen: Mediastinum o. B.“ (Dr. O. OLSSON).

Am 24.1. *PAUL-BUNNEL-Reaktion:* neg.

29.1. Entlassen. Ausser der *Lymphocytose* sind keine besonderen Befunde zu erheben. Wöchentlich einmal zur Kontrolle.

Von den beiden ersten Krankheitstagen mit mässigem Fieber abgesehen, war die Patientin die ganze Zeit fieberfrei. Im Harn kein Albumin und kein Zucker. *Tuberkulinprobe* (MANTOUX) neg. — *SR* (LANDAU) 16/24 mm.

*Blutproben* siehe Tab. für Fall 132.

Bemerkenswert ist, dass die Patientin bei der Kontrolle am 17.4.1942 (letzte Spalte der Tabelle) eine Rhinopharyngitis hat; dabei ist festzustellen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen hoch ist und eine mässige *Lymphocytose* vorliegt.

(Zum Vergleich sei erwähnt, dass der 3jährige Bruder der Patientin am 10.3. untersucht wurde und eine akute Rhinopharyngitis hatte. Dabei wurde sein Blutstatus aufgenommen, der indessen normal war: Hb 95, rote Blkr. 4 820 000, weisse Blkr. 7 000, neutrophile segmentierte 20 %, stabk. 2 %, eosinophile 6 %, basophile 0,5 %, kleine Lymphocyten 69 %, Monocyten 2,5 %.)

23.1. *Im Tibiapunktat:* Lymphocyten 56,75 % (kleine 51 %, grosse 5,75 %); Myeloblasten 0,25 %; Promyelocyten 1,5 %; Neutrophile: Myelocyten 16,5 %, Metamyelocyten 8,5 %, stabkernige 9,25 %, segmentkernige 2,5 %; Eosinophile: Metamyelocyten 1,5 %,

## Fall 132.

Tag	15.12.	23.12.	30.12.	7.1.	13.1.	22.1.	26.1.	27.1.	10.3.	17.4.
Hb	90	84	90	85	76	85		85	88	90
Rote Blkr. (Million)	4,48	3,94	4,58	4,45	3,92	4,26		4,92	4,58	5,00
Weisse Blkr. . . .	5 900	9 400	10 200	8 500	10 800	10 400		7 700	10 700	17 000
Thromboeyten . .							249 000			
Neutroph. segm. .	3,5 %	35,5 %	19 %	12 %	11 %	26 %		7 %	27 %	20 %
„ stabk. .	4 %	1,5 %	1,5 %	2 %	—	1 %		5 %	4 %	2 %
Eosinophile . . .	3 %	2,5 %	5,5 %	8,5 %	4 %	5 %		3 %	9 %	6 %
Basophile . . . .	—	0,5 %	1 %	1 %	2 %	—		—	—	0,5 %
Kleine Lymphocyten	85 %	56,5 %	69,5 %	72,5 %	83 %	66 %		63 %	52 %	69 %
Monoeyten . . . .	2 %	3,5 %	2 %	4 %	—	2 %		5 %	8 %	2,5 %
Unreife mononukl.	2,5 %	—	1,5 %	—	—	—		—	—	—
Rote Blkr. . . . .	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.		o. B.	o. B.	o. B.

stabkernige 1,5 %, segmentkernige 1,75 %. Kernführende rote 11 auf 100 Leukocyten. 400 Zellen gezählt.

*Klin. Diagnose:* Rhinopharyngitis ac. (mit lymphatischer Reaktion und Hautausschlag).

*Fall 133.* Mädchen, 9 Mon. Hereditär nichts von Interesse. Eine 2 1/2-jährige Schwester liegt gegenwärtig wegen Influenza und Pneumonie in der Kinderklinik. Pat. bisher gesund. Kürzlich entwöhnt. — Die jetzige Krankheit begann 2 Tage vor der Klinikaufnahme mit Schnupfen und Müdigkeit. Temp. 38—39°. Leichter Husten.

*Aufnahmestatus:* Guter Allgemeinzustand, gesunde Farbe. Keine Dyspnoe oder Zyanose. Starker Schnupfen mit reichlicher Sekretion. *Lymphknoten:* Einige reiskorn- bis erbsengrosse am Halse, sonst o. B. *Ohren:* beide Trommelfelle leicht gerötet, matt, nicht buchtend. *Pharynx:* stark geschwollen, kein Belag. *Herz:* nicht vergrößert, reine Töne, regelmässiger Rhythmus. *Lungen:* physikalisch o. B. *Bauch* o. B. *Leber* und *Milz* nicht palpabel. *Skelett* o. B. *Haut:* intertriginöser Ausschlag an den Nates. *Nervensystem:* keine Nackenstarre, KERNIG und BRUDZINSKI neg.; *Facialis* und *Peroneusphän.* neg.; *Pupillar-* und *Patellarreflexe* o. B.

30.1. Lungen: links vorn-unten feine krepitierende Rassel-

geräusche. — 3.2. Heute stinkende, schleimige, flüssige Entleerungen. — 4.2. Lungen o. B. Rachen leicht gerötet. — 12.2. Normale Stühle. Munter und fieberfrei. — 26.2. Symptomenfrei entlassen. — 3.2. PAUL-BUNNELsche Reaktion neg. — 12.2. *Fäcesprobe*: in der Kultur kein Typhus-, Paratyphus- oder Dysenteriewachstum.

### Fall 133.

Tag	30.1.	3.2.	12.2.	18.2.	23.2.
Hb. . . . .	82		90		90
Rote Blkr. (Million) . . . . .	4,66		4,82		4,98
Weisse Blkr. . . . .	8 500		11 000		9 100
Neutroph. segm. . . . .	4,5 %	45 %	24,5 %		21,5 %
„ stabk. . . . .	9,5 %	2 %	4,5 %		4 %
Eosinophile . . . . .	0,5 %		0,5 %		3,5 %
Basophile . . . . .	—	—	—		—
Kleine Lymphocyten . . . . .	77,5 %	47 %	59 %		66 %
Monocyten . . . . .	6,5 %	6 %	10,5 %		5 %
Unreife mononukleäre . . . . .	1,5 %	—	1 %		
Rote Blkr. . . . .	o. B.	o. B.	o. B.		o. B.
SR (LANDAU) mm . . . . .	40/44			26/33	

(Von Interesse ist es, den Blutstatus der 2  $\frac{1}{2}$ -jährigen Schwester zu vergleichen. Diese Schwester lag zur selben Zeit wegen derselben Krankheit in der Klinik (Tgb.-Nr. 160/1942): Hb. 88, rote Blkr. 4 260 000; Leukocyten 8 700; Diff.-Zählung: neutrophile segmentierte 15,5 %, stabk. 25,5 %, eosinoph. 0, basoph. 0, Lymphocyten 49,5 %; Monocyten 7 %, unreife 2,5 %; rote Blkr. o. B. Hier liegt also keine lymphatische Reaktion vor.)

Klin. Diagnose: *Dyspepsia ac.* + *Rhinopharyngitis ac.* + *lymphatische Reaktion*.

*Epikrise*: Die drei vorstehend mitgeteilten Fälle zeigen also, wie eine banale Infektion mit einer erheblichen Lymphocytose einhergehen kann, die man mit C. SMITH „*infektiöse Lymphocytose*“ nennen könnte. Die drei Fälle betreffen Säuglinge von 2, 4 und 10 Monaten. Schon im normalen Blutstatus des Säuglings findet sich, wie schon erwähnt, eine ver-

hältnismässig grosse Anzahl Lymphocyten (nach OPITZ 54—75 %). Hier findet man indessen Werte von 85—90 %.

In zweien der vorliegenden Fälle (131 und 132) ist die PAUL-BUNNELsche Reaktion mit negativem Ergebnis gemacht worden; Monocyten in grösserer Anzahl sind im Blut nicht beobachtet worden. Man dürfte also davon ausgehen, dass es sich um keine Mononucleosis infectiosa gehandelt hat.

In den beiden Fällen, deren Knochenmarkproben intravital untersucht worden sind, findet man (ebenso wie SMITH in seinen Fällen) eine hohe Anzahl Lymphocyten im Myelogramm: 61,14 bzw. 56,75 %. Hier kann man wohl die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass die Proben mit peripherem Blut vermischt gewesen sind, was den relativ hohen Lymphocytengehalt zum Teil erklären kann. Andererseits weiss man jedoch, dass der Lymphocytengehalt des Knochenmarks bei Kindern recht starke Schwankungen aufweisen kann; so fanden LICHTENSTEIN und NORDENSON (1939) bei einem Neugeborenen einen Lymphocytengehalt von 26,25 %; in normalen Myelogrammen jüngerer Personen fand SEGERDAHL (1935) 16,76 ( $\pm 0,66$ )—18,09 ( $\pm 0,60$ ) % Lymphocyten und VIDEBAEK (1941) im Myelogramm von Säuglingen (0—1 Jahr) 27,5 %.

Trotz des in Blut und Knochenmark erhobenen Befundes boten diese 3 Fälle kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten in bezug auf Abgrenzung gegen lymphatische Leukose; der ganze Verlauf hatte entschieden gutartigen Charakter, es bestand keine Anämie, ebenso fehlten Hepatosplenomegalie oder Blutungen. Die Blutveränderungen erweckten mehr Verwunderung als Unruhe.

*L. R. bei Pertussis.* Mit allem Vorbehalt hinsichtlich unserer Möglichkeiten, die Diagnose *Pertussis* als eine durch den BORDET-GENGOUCHEN Bacillus verursachte Krankheit zu stellen (ein ätiologisches Moment, das sich keineswegs bei allen Fällen von pertussiformem Husten nachweisen lässt), möchte ich hervorheben, dass man bei dieser Krankheit seit langem weiss,

dass sie bisweilen mit einem Blutbilde verläuft, das hämatologisch hochgradig der lymphatischen Leukose ähnlich sein kann, und zwar sowohl in bezug auf die Leukocytenzahl als auf den Lymphocytengehalt. Hierauf hat 1887 FRÖLICH (zit. nach GÖTTSCHE, 1941) aufmerksam gemacht, der das Vorkommen von starker Leukocytose mit 70—90 % Lymphocyten hervorhob. Leukocytenwerte von nicht weniger als 195 000 sah MIKULOWSKY (zit. nach GÖTTSCHE), und solche von 40 000—60 000 (GÖTTSCHE); HUBER sowie LAMY et DREULLE (1941) fanden bei zwei Kindern derartig hohe Leukocytenwerte, und zwar bei einem 7jährigen Mädchen 108 000 weisse Blutkörperchen, davon 68 % Lymphocyten, sowie bei einem 7 Wochen nach Erkrankung an „Bronchopneumonia tbc.“ (!) gestorbenen Dreijährigen eine Leukocytose von 233 000 mit 52 % Lymphocyten und 13 % Mononukleären; HUBERS zwei Fälle interessieren uns, da die Knochenmarkprobe in keinem dieser Fälle eine Hyperlymphocytose zeigte.

GAUTIER und THEVENOD (1924) haben sich mit dem Problem der lymphatischen Leukose und des Keuchhustens beschäftigt. Sie beschreiben ein 12 Monate altes Kind, das an Keuchhusten erkrankte; 6 Wochen später entwickelte sich eine stürmisch verlaufende lymphatische Leukose. Die genannten Autoren geben aus der Literatur noch zwei weitere solche Fälle an und kommen zu folgender Reflexion: „Between whooping cough, with its atypical lymphocytosis and adenopathy and acute lymphatic leukemia we believe there is no essential difference.“ — Es lässt sich diskutieren, wie es sich damit verhält. Das Problem hat viele Seiten. Es ist wohl nicht undenkbar, dass eine anlagebedingte lymphatische Leukose durch den Keuchhusten ausgelöst werden kann; angesichts gewisser Fälle kann man auch vermuten, dass der leukotische Prozess, z. B. bei Mediastinallymphknotenaffektion, einen pertussiformen Husten hervorzurufen vermag.

Der folgende Fall aus meinem Material zeigt ein ausgeprägt leukämoides Blutbild mit starker Leukocytose mit hohem Lymphocytengehalt.

**Fall 67.** Knabe, 3 Jahre 9 Mon. Es handelt sich hier um einen Fall mit ausgeprägt leukämoidem Blutbild bei pertussiformem Husten (klinisch nahm die Krankheit den für Pertussis typischen Verlauf, doch ist die Diagnose nicht bakteriologisch verifiziert). *Hereditäres:* Die Eltern sind gesund. Eine Schwester starb mit 9 Jahren an Tb.-Meningitis. Eine Kusine der Mutter starb an Tb. und eine Kusine des Patienten ist 1930 wegen Tb. pulm. + Pertussis in Behandlung gewesen. Sonst ist hereditär nichts von Interesse. Der Patient war bisher gesund, abgesehen von Varicellae mit 11 Mon. und „Influenza“ bei ein paar Gelegenheiten. — In der Gegend, wo der Patient wohnt, gehen augenblicklich die Masern und Keuchhusten um.

*Im Okt. 1941* beginnt der Patient zu husten. Der Husten nimmt im Laufe von 2 Wochen zu; Hustenanfälle mit Keuchen. Keine Nachtruhe. Schlechter Appetit. Starker Gewichtsverlust. Die letzten 5 Tage vor der Klinikaufnahme etwa 38° Fieber.

*Untersuchung am 21.10.1941:* Etwas mager, etwas trockener Haut. Starker Reizhusten mit wenig Expektorat. Schnupfen. — *Rachen:* gerötet, nicht belegt oder geschwollen. *Herz o. B. Lungen:* eine gewisse Dämpfung an der linken Basis; überall unreine Atmung, an der linken Basis und der rechten Spitze kleinere trockene Rasselgeräusche. *Bauch* weich und druckunempfindlich. *Leber* und *Milz* nicht palpabel. *Lymphknoten:* zahlreiche kleine

Fall 67.

Tag	22.10.	23.10.	24.10.	25.10.	27.10.	29.10.	31.10.	3.11.	5.11.	7.11.	14.11.1941
Leukocytenzahl	110 800	121 100	113 600	92 000	67 200	74 200	63 800	56 600	55 500	28 600	7800
Hb . . . . .	95										85
Erythrocyten (Million) . .	4,82										4,3
Neutroph. segmentk. . . .	26 %								17 %		16%
Neutroph. stabk.	5 %								5 %		11%
Eosinophile . .	—								1 %		14,5%
Basophile . . .	0,5 %								—		0,5%
Lymphocyten .	65,5 %								75 %		52,5%
Monocyten . .	3 %								2 %		5,5%
SR (LANDAU)	24 mm								13 mm		32mm



harte Knoten beiderseits am Halse. *Harn* ohne Albumin oder Zucker.

Der Patient lag vom 21.10. bis zum 9.11.1941 in der Klinik. Hier hatte er recht heftige Hustenanfälle, die aber mit der Zeit abnahmen und bei der Entlassung leichter Art sind. *Tuberkulinprobe* (MANTOUX 0,01; 0,1 bzw. 1 mg) neg. — *Temperatur* anfangs 38—38,9°, bei der Entlassung leicht subfebril. — *SR* (LANDAU) bei der Aufnahme 24 mm, bei der Entlassung 13 mm. — Als gebessert entlassen.

Von grossem Interesse ist das *Blutbild* (siehe Tab. für Fall 67).

Dieser Fall zeigt, welch hohe Leukocytenwerte man bei Pertussis vorfinden kann (vgl. MICULOWSKYS 195 000 Leukocyten bei einem Fall von Pertussis!). — Die in dem vorliegenden Fall festgestellte Lymphocytose ist beträchtlich. Für die Altersgruppe, welcher der Patient angehört, ist nach OPITZ der normale Lymphocytenwert 51—67 %; hier beträgt der Lymphocytengehalt 75 %.

Das Blutbild ist also bestechend und zeigt ein stark leukämoides Gepräge. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen lymphatische Leukose bereitet jedoch angesichts des günstigen klinischen Verlaufs keine Schwierigkeiten.

*L. R. bei Morbilli.* Wie schon erwähnt (S. 213), hat man bei Masern bisweilen Blutbilder gesehen, die an lymphatische Leukose erinnern (KRUMBHAR). BENJAMIN und WARD (1932) haben das Blutbild bei Morbilli in 46 Fällen untersucht, davon 20 bereits während der Inkubationszeit; während der Inkubationszeit fand man keine bemerkenswerten Blutbilder, am ersten Tage des Prodromalstadiums aber stellte man eine Lymphopenie fest, die bei der Akme der Krankheit in eine allgemeine Leukopenie überging. In einem Fall wurde ein Lymphknoten biotisch untersucht; dieser zeigte eine deutliche lymphoide Hyperplasie; trotz dieser lymphoiden Hyperplasie trat erst zu Beginn der Konvaleszenz Lymphocytose in der Blutbahn auf. Offenbar hat man das leukämoide Blutbild also erst im Konvaleszenzstadium der Masern zu erwarten.

*L. R. bei Varicellae.* GOLDMAN (1930) hat den Fall eines 3jährigen Knaben mit Windpocken und einem an Leukose erinnernden Blutbild beschrieben. Er verweist auf frühere

ähnliche Beobachtungen von MITCHELL und FLETCHER sowie von v. WESTRIENEN. Der Knabe in GOLDMANS Fall bekam im Zusammenhang mit den Windpocken multiple Lymphknotenvergrößerungen (doch keine Milzvergrößerung); im Blut wurden 76 750 Leukocyten gezählt, davon 89 % Lymphocyten, hauptsächlich kleine; 2 Wochen später war das Blutbild im grossen ganzen das gleiche, 33 Tage nach dem Auftreten der Windpocken aber war es völlig normal. Ein Röntgenbild des Thorax, auf dem Höhepunkt der Krankheit aufgenommen, erhob durchaus normale Befunde (keine Vergrößerung der medialen Lymphknoten).

HOLBROOCK (1941) hat das Blutbild in 56 Fällen von Windpocken studiert. Er findet es charakteristisch, dass die Anzahl der weissen Blutkörperchen während der Inkubationszeit sinkt und am ersten Exanthemtage ihren Tiefstand (5 000 oder weniger) erreicht, um dann langsam anzusteigen; während der Leukopenie treten jugendliche Lymphocyten (Lymphoblasten) und zahlreiche Plasmazellen auf. Der Verfasser nimmt an, dass die starke Reizung des lymphatischen Apparats durch Varicellaevirus bei dafür disponierten Personen eine echte lymphatische Leukose auslösen könnte.

Während einer nosokomialen Varicellaeinfektion in der Lunder Kinderklinik Herbst 1940 wurde der Blutstatus der varicellaeinfizierten Kinder (8 Stück) während des Exanthemstadiums der Krankheit verfolgt. Die Blutwerte sind aus Tabelle 18 zu ersehen.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist in meinen Fällen keine deutliche Rückwirkung auf das Bild der weissen Blutkörperchen festzustellen. In Fall 875 sieht man eine Steigerung der Leukocytenzahl, die jedoch durch eine akute katarrhalische Infektion erklärt werden kann. Von einer bemerkenswerten Steigerung des Lymphocytengehalts kann kaum die Rede sein. Die wenigen unreifen Leukocyten sind nicht in grösserer Zahl vorhanden, als man sie schon normalerweise bei Kindern findet.

*L. R. bei Kinderlähmung* ist in einem Fall von SIMCHOWITZ (1929) beobachtet worden, mit 88 % Lymphocyten während des akuten Fieberstadiums.

Tabelle 18.

Die Blutwerte bei Varicellae (im Exanthemstadium).

Fall Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Tag des Exanthems	Tag der Blutprobe	Leukoc.	Neutroph. %		Eos. %	Bas. %	Lymph. %	Monoc. %	Jugendl. %
						Segm.	Stabk.					
767/40	♂	4 1/3	24.10.	25.10.	5 100	22,5	29	0,5	—	37,5	5,5	5,5
				29.	10 300	31	14,5	4	0,5	40	4,5	5,5
				1.11.	9 600	30	5	3,5	1	55	2,5	2,5
				4.	13 600	45	11,5	—	0,5	35,5	6,5	1,5
875/40	♂	10	18.10.	19.10.	4 400	26,5	17,5	1	1	45,5	8,5	—
				21.	9 300	11	13	3,5	1	64,5	7	—
				24.	17 800	48	6	3,5	—	32	7,5	3
				30.	19 650	50	12	3,5	1	30	3,5	—
827/40	♀	4	5.10.	7.10.	8 500	29	28	—	—	42	1	—
				10.	5 400	26	13,5	10,5	1	39	5	1
				13.	8 100	43	10	5,5	—	40	1,5	—
				17.	9 300	58	8	3	—	27	4	—
				21.	6 700	40	8	1	1	46	4	—
922/40	♂	3	11.11.	12.11.	9 700	25	32	7	0,5	30	5,5	—
				16.	12 500	23	41	4	—	27	5	—
				18.	9 200	36	26,5	5	1	28	3	—
910/40	♀	9	2.11.	2.11.	5 200	21	39	—	—	28	10	2
				5.	10 500	37	24	1	—	33	2	3
				8.	7 800	44	18	1	—	37	—	—
				11.	5 900							
17/41	♂	2	7.10.	9.10.	4 500	29	20	—	2	45	4	—
				12.	7 000	21	27,5	1,5	—	36	6	8
				15.	11 100	35	26	—	—	32	7	—
				18.	12 500	43,5	22	—	—	26,5	8	—

(Tabelle 18, Forts.)

Fall Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Tag des Exanthems	Tag der Blutprobe	Leukoc.	Neutroph. %		Eos. %	Bas. %	Lymph. %	Monoc. %	Jugendl. %
						Segm.	Stabk.					
20/41	♀	2 <sup>11</sup> / <sub>12</sub>	6.10.	8.10.	10 800	46	18	2	—	33	1	—
				11.	7 500	31,5	13,5	1	0,5	45,5	3,5	5
				14.	8 600	31	15	4	1	45	4	—
				17.	10 000	47,5	9	1	—	40	2,5	—
				21.	10 000	40	10	2	—	45	3	—
				25.	9 100	40	17	3	—	33	7	—
18/41	♀	2 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>	25.10.	29.10.	10 200	30	7	2	—	55	6	—
				1.11.	10 500	28	9	1	—	60	2	—
				4.		32	13	2	—	48	5	—
				7.	11 400	22,5	6	5,5	—	62,5	3,5	—

Es liessen sich noch eine ganze Reihe von Beispielen für L. R. bei akuten Infektionen anziehen. Die genannten mögen jedoch genügen, da ihr Vorkommen dadurch hinreichend beleuchtet wird.

## 2. L. R. bei chronischen Infektionskrankheiten, vor allem bei Tuberkulose.

Bei mehreren chronischen Infektionskrankheiten begegnen wir bisweilen Symptombildern, die Ähnlichkeit mit Leukose annehmen können; es gilt sowohl von der Tuberkulose als der Lues und — wenn man sie als eine Infektionskrankheit bezeichnen darf — der Lymphogranulomatose.

Bei *Tuberkulose* sind die Verhältnisse bisweilen recht schwierig zu beurteilen, was besonders an der Neigung der chronischen Myelose liegen kann, sich terminal mit Tuberkulose zu komplizieren (NAEGELI u. a.).

Viele Erfahrungen deuten aber auch darauf hin, dass eine

Tuberkulose eine L. R. hervorrufen kann, die in hohem Grade einer Leukose ähnelt.

CUSTER und CROCKER (1932) haben 2 solche Fälle beschrieben und ähnliche Beschreibungen von ROTH, NANTA, WIECHMAN, LUBARSCH, PIASSAVY, MARZULLO und DE VEER u. a. zusammengestellt. Schon hieraus geht hervor, dass ein myeloisches Blutbild bei Tuberkulose kein ganz seltener Befund ist. Das klinische Bild bleibt in solchen Fällen jedoch stets sehr schwierig zu beurteilen. Wie schon erwähnt, gehen myeloische Leukosen oft genug so aus, dass eine akzidentelle tuberkulöse Infektion als Komplikation hinzutritt. Gerade dies macht die Beurteilung der Fälle so schwierig. MARZULLO und DE VEER (zit. nach CUSTER und CROCKER) formulieren die Schwierigkeiten, die bei diesen Fällen gelöst werden müssen, kurz folgendermassen: 1) Liegt myeloische Leukose mit komplizierender Tuberkulose vor?; 2) oder handelt es sich um eine Tuberkulose, die das hämatopoetische System so geschädigt hat, dass daraus ein leukoseartiges Blutbild hervorgeht? In ihren eigenen Fällen entschieden sie sich für die letztere Alternative.

In den letzten Jahren sind solche Fälle dann und wann in der Literatur beschrieben worden, so von ENGELBRETH-HOLM (1937), LEITNER (1940), BACKMAN (1941) und BICHEL (1942).

BACKMANS Fall betraf eine 26jährige Frau mit Lungenparenchym- und Lungenhilustuberkulose. Gegen Ende der Krankheit entwickelten sich Pleuritis, Peritonitis und Miliartuberkulose der Lungen. Dabei traten im Blut myeloische Zellelemente verschiedener Reifegrade auf, sogar Myeloblasten in einer Menge von 11 %. Die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen war dagegen nicht erhöht. Als das Blutbild die grösste Anzahl unreifer Leukocyten und Anämie (Hb 23) zeigte, wurde das Sternalpunktat untersucht: Das Myelogramm zeigte eine Linksverschiebung der myelogenen Zellelemente und lebhaftes Erythropoese. — Bei der Sektion wurde eine generalisierte Lymphknotentuberkulose festgestellt, die von zwei Primärherden im unteren linken Lungenlappen ihren Ausgang genommen und zu einer miliären Aussaat in prak-

tisch allen Organen, besonders aber im hämatopoetischen System ausser im Knochenmark geführt hatte. BACKMAN neigt der Auffassung zu, dass es sich um eine myeloische Reaktion bei Tuberkulose gehandelt hat und erörtert die Ansicht von einer hemmenden Einwirkung der Milz auf das Knochenmark (nach ENGELBRETH-HOLM, LEITNER), begnügt sich aber mit der Feststellung, dass Tuberkulose des retikuloendothelialen Systems dazu neigt, Blutreaktionen verschiedener Art hervorzurufen und dass eine allgemeingültige Erklärung dieser Neigung nicht bekannt ist.

WAGNER-HERING (1941) hat einen Fall beschrieben, bei dem eine tuberkulöse Infektion mit solchen Symptomen einherging — Milzvergrösserung, multiple Lymphknotenvergrösserungen, Hautinfiltrate —, dass die Abgrenzung gegen lymphatische Leukose gewisse Schwierigkeiten machte.

Interessant ist es, mit der genannten, von CUSTER und CROCKER beschriebenen myeloischen Reaktion bei Tuberkulose Fälle zu vergleichen, die JOHANSSON und WESTERGREN (1942) sowie LINDBORG und LINDGREN (1942) mitgeteilt haben. Es geht daraus hervor, dass eine typische chronische myeloische Leukose, die mehrere Jahre gewährt hat, mit einer tuberkulösen Infektion enden kann. In LINDBORGS und LINDGRENS Fall zeigt es sich, dass die tuberkulösen Veränderungen in solcher Weise überhandnehmen, dass sie nicht nur das klinische und hämatologische Bild, sondern sogar das histologische Bild der Leukose auslöschen.

In einem von BICHEL (1942) beschriebenen Fall handelte es sich um eine 56jährige Frau mit Tuberkulose (pos. Bazillenprobe) und einem klinischen Bild, das völlig mit der aleukämischen Leukose übereinstimmte: weisse Blutkörperchen 3 039 pro cmm mit 77 % „Blasten“ und im Sternalpunktat 81 % „Blasten“. In seinen Schlussfolgerungen unterstreicht BICHEL gerade, dass man seit langem wisse, dass Tuberkulose und Leukose zusammen auftreten und dass die Schwierigkeit, unter solchen Umständen zu entscheiden, ob die Tuberkulose oder die Leukose das primäre Übel ist, gross sei; besonders hebt er folgendes hervor: „Dass sich bei einigen Individuen bei

gewissen Verhältnissen eine Myeloblastose entwickeln kann, kann möglicherweise auf einer besonderen Konstitution bei diesen Fällen beruhen. Die abnorme Reaktion des Knochenmarks auf verschiedene Insulte scheint von konstitutionellen, erblichen Faktoren abhängig sein zu können.“

*L. R. bei Tuberkulose* kann ich durch eigene Fälle nicht mehr beleuchten. Am Anfang dieser Arbeit (S. 28) wurde jedoch ein Fall (Nr. 93) eines 4jährigen Mädchens wiedergegeben, dessen Krankheitsbild ebensogut zu einer Miliartuberkulose wie zu einer lymphatischen Leukose passt.

*Zusammenfassend* dürfte gesagt werden können, dass es im allgemeinen so zu sein scheint, dass der tuberkulöse Prozess eine L. R. hervorrufen kann; die Beurteilung bleibt jedoch immer schwierig, da besonders myeloische chronizitierende Leukosen dazu neigen, sich im Endstadium mit Tuberkulose zu komplizieren. Und noch schwieriger gestaltet sich die Beurteilung dadurch, dass ein tuberkulöser Vorgang bisweilen das charakteristische Bild der Leukose auslöschen kann.

*L. R. bei Lymphogranulomatosis maligna* ist von SKWORZOFF (1930) beschrieben worden. Ein 8jähriges Mädchen hatte vergrößerte Nackenlymphknoten, die histologisch das für die HODGKINSche Krankheit typische Bild zeigten. Im übrigen wies das Kind sowohl klinisch als hämatologisch und pathologisch-anatomisch ein Bild auf, das völlig mit dem der akuten myeloischen Leukose übereinstimmte (im Blut 360 000 Leukocyten mit 85,5 % Myeloblasten!). In einem solchen Fall lautet die Frage: Lymphogranulomatose + Leukose? oder L. R. bei Lymphogranulomatose? Diese Frage dürfte kaum beantwortet werden können.

*L. R. bei Lues* ist bisweilen beschrieben worden. So berichtet BRAID (1933) von einem 2 1/2jährigen Knaben mit schwach pos. WR (wie die Mutter); er hatte Anämie (Hb 48—74; rote Blkr. 4,3—4,8 Mill.); Leukocyten 13 350—22 900; Eosinophile 12—31 %. Der Allgemeinzustand war gut, bedeutend besser, als man ihn sowohl bei Leukose als bei Lymphogranulomatose zu sehen pflegt. Die Gleichheit mit Leukose (Eosinophilenleukose?) beschränkte sich auf Leukocytose und Eosinophilie in diesem übrigens wenig repräsentativen Falle.

### 3. L. R. bei Osteoarthritisiden.

Auf S. 155 in Kap. VI K über Skelettveränderungen bei Leukose habe ich bereits über Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen leukotischen und anderen Skelett- und Gelenkveränderungen gesprochen. Ich erwähnte auch einen Fall (Nr. 108, S. 29), der chronische Gelenkschmerzen und Lymphocytose aufwies. Der Fall wurde nicht in das Leukosematerial aufgenommen, da eine autoptische Bestätigung der Diagnose hier notwendig gewesen wäre.

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die STILL-CHAUFFARDSche Krankheit gewisse Ähnlichkeiten mit Skelett- und Gelenkleukose aufweisen kann, und zwar wegen der multiplen Lymphknotenvergrößerung, Milzvergrößerung und Lymphocytose (WILLI 1936; WENDT 1940).

### 4. L. R. bei malignen Tumoren.

Maligne Tumoren verursachen nicht selten leukämioide Blutbildung mit Sekundäranämie und unreifen myeloischen Zellelementen im peripheren Blut. In Fällen mit Skelettmetastasen kann hier das charakteristische Blutbild in Erscheinung treten (WARD (1913), KUGELMEIER (1935) u. a.). Ein hiervor abweichender Fall ist von REICH (1936) beschrieben worden: bei einem Fall von metastasierendem Sigmoidcarcinom (Adenocarcinom) bestand ein Blutbild wie bei lymphatischer Leukose.

Auf diese leukämoiden Reaktionen verdient hingewiesen zu werden, da sie eine gewisse Ähnlichkeit mit den durch Tuberkulose hervorgerufenen leukämoiden Reaktionen aufweisen. Ausserdem aber können die karzinomatösen Prozesse den tuberkulösen darin gleichen, dass das Bild einer vorhandenen Leukose bisweilen ausgelöscht wird, wenn sich ein maligner Tumor hinzugesellt, ebenso wie es oben für Tuberkulosekomplikationen bei Leukose beschrieben worden ist (KOCH, BICHSEL (1942) u. a.). Ein anderer Fall BICHSELS (1940) betraf einen 56jährigen Mann mit chronischer lymphatischer Leukose, bei dem die Symptome zurücktraten, als der Patient später einen



Magenkrebs bekam (sogar das hyperplastische lymphatische Gewebe wurde atrophisch).

MULLER und Mc NAUGHTON (1932) beschreiben zwei Fälle von multiplen Myelomen (Plasmocytomata) mit Blutbildern wie bei Plasmazellenleukose. Diese Fälle würden also zur Bestätigung einer Auffassung beitragen, nach welcher Myelome als Krankheiten des hämatopoetischen Systems anzusehen sind, mit allen Übergängen von multiplen Tumoren, die an das Knochenmark allein gebunden sind, bis zu einer generalisierten Systemerkrankung mit Plasmazelleninfiltration der Organe und Plasmazellen im Blut. Es ist hier also nicht so sicher, dass wir es mit „leukämoiden Reaktionen“ zu tun haben, sondern eher mit einer Krankheitsform, die zur Gruppe der Hämoblastosen gehört und damit einen gewissen Zusammenhang mit den Leukosen hat.

ENGELBRETH-HOLM (1941) hat bei 2 von 15 Fällen mit myeloischer Leukose Carcinoma colli uteri gefunden. Und unter 31 Fällen von lymphatischer Leukose und 35 Fällen von Lymphosarkom hatten 9 Fälle ein Karzinom. Ausserdem zieht ENGELBRETH-HOLM 11 ähnliche Fälle aus dem Schrifttum an. Unter 20 Fällen von lymphatischer Leukose + Karzinom waren 10 mit Hautkarzinomen. ENGELBRETH-HOLM betont, dass die Koinzidenz von Hautkarzinom und lymphatischer Leukose weit häufiger ist, als man bisher angenommen hatte, und er ahnt einen noch dunklen Zusammenhang zwischen Karzinom und lymphatischer Leukose.

LUBLIN (1937) hat einen Fall beschrieben, der in etwa die differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten beleuchtet, denen man begegnet, wenn es zu bestimmen gilt, ob man es mit einer leukämoiden Reaktion bei metastasierendem Karzinom oder mit einem Zusammentreffen von Karzinom und Leukose, in diesem Falle myeloischer Leukose, zu tun hat. Der Fall betraf einen 86jährigen Mann mit metastasierendem Prostatakarzinom. Hämatologisch bestand eine schwere Anämie (Hb 28); Thrombocyten 74 000; im Ausstrich 95 % Myeloblasten, 0,5 % Promyelocyten, 1 % Myelocyten, 1,25 % Metamyelocyten, 0,75 % segm. Neutrophile, 1,5 % Lymphocyten. Bei der Sektion fand

man in der Leber und Milz Infiltrate myeloischer Zellen und im Skelett Ca.-Metastasen. Dieser Fall wurde von LUBLIN nicht als eine L. R. bei metastasierendem Karzinom aufgefasst, sondern als eine Kombination von Knochenmarkkarzinose und akuter Myeloblastenleukose. In Anbetracht dessen, wie sich die leukämoiden Reaktionen sowohl klinisch-hämatologisch (KUGELMEIER, REICH u. a.) als pathologisch-anatomisch (WIENBECK) gestalten können, möchte ich jedoch darauf hinweisen, welche Unsicherheit der Deutung dieses Falles anhaften muss. Der Fall stellt sich indessen als eine Bestätigung der eben genannten Hypothese ENGELBRETH-HOLMS dar.

Im Kindesalter sind karzinomatöse Prozesse so selten, dass die Frage hier kaum irgendwelche Aktualität besitzt. Jedoch treffen wir ja dann und wann auf andere maligne Tumoren (z. B. EWING-Sarkome), die sicherlich während einer ihrer Entwicklungsphasen zu leukämoiden Reaktionen führen werden.

##### **5. L. R. bei verschiedenen anämischen Zuständen aus mehr oder weniger dunkler Ursache.**

Gewisse Anämien bieten in bezug auf die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen Leukose grosse Schwierigkeiten. Manche Autoren, vor allen vielleicht STERNBERG und FERRATA, wollen die Zusammengehörigkeit der akuten Leukose mit der chronischen überhaupt nicht anerkennen, sondern fassen sie als eine Reaktion auf Reize verschiedener Art, vor allem septischer Natur, auf. Auch OPITZ (1929) glaubt, dass die akuten lymphatischen Leukämien und die lymphatischen Reaktionen einheitliche und nur graduell verschiedene Krankheiten darstellen, für deren Ablauf nicht die Noxe, sondern die besondere Reaktion des Organismus massgebend ist. GROSSER (1931) hat in einer Arbeit, die sich mit der Pathogenese „akuter Leukämien“ beschäftigt, eine Reihe von Fällen beschrieben, die bei septischen Zuständen eine Reaktion von leukoseähnlichem Typus zeigen: hämorrhagische Diathese, ulzeröse Prozesse der Mundhöhle, Anämie, septische Temperatur, „myeloische“ Aplasie. Solche Reaktionsformen können nach GROSSER das hämatolo-

gische Bild einer sog. „symptomatischen Aleukie“ mit Thrombopenie, Anämie und Leukopenie unter fast vollständigem Verschwinden der Granulocyten zeigen. Die Ähnlichkeit betrifft also vor allem eine leukopenische lymphatische oder myeloblastische Leukose.

Mancher würde vielleicht am ehesten dazu neigen, für solche Zustände die Bezeichnung „Agranulocytose“ anzuwenden. Gegen diese Bezeichnung ist zu sagen, dass sie nicht besonders treffend ist. Denn unter „Agranulocytose“ verstehen die meisten Hämatologen ein gut charakterisiertes Krankheitsbild, wie es von WERNER SCHULTZ und neuerdings z. B. von GLANZMANN (1941) beschrieben wird, dessen charakteristisches hämatologisches Symptom eine Leukopenie ist, verursacht durch Schwund der granulierten Zellen ohne gleichzeitige Thrombopenie oder schwerere Anämie; klinisch ist die Krankheit durch nekrotische Prozesse charakterisiert (die oft, doch nicht immer, im Rachen auftreten). GROSSER schlägt die Bezeichnung „symptomatische Aleukie“ vor, welcher Begriff aber ebenfalls das hämatologische Bild nicht ganz deckt, denn es handelt sich — gerade zum Unterschied von der Agranulocytose — in diesen Fällen nicht nur um eine „Aleukie“ (d. h. Leukopenie), sondern mit dieser kombinieren sich auch Thrombopenie und Anämie. GROSSER will mit seiner Bezeichnung seine Fälle auch von Krankheiten abgrenzen, die unter den Namen „aplastische Anämie“ (EHRlich), „aregeneratorische Anämie“ (PAPPENHEIM) bekannt sind, und ebenso von der FRANKSchen „hämorrhagischen Aleukie“. Zum Unterschied von FRANKS „hämorrhagischer Aleukie“ zeigt GROSSERS „symptomatische Aleukie“ ein regeneratives rotes Knochenmark. GROSSER will damit sagen, dass man bisweilen Zustände sieht, die eine solche Ähnlichkeit mit Leukosen aufweisen, dass es fraglich ist, ob man überhaupt eine bestimmte Grenze zwischen den besagten Zuständen und den Leukosen aufrechterhalten kann.

STODTMEISTER und BÜCHMANN (1941) erörtern ähnliche Fragen. Sie sind keine Anhänger der Hypothese von der septischen Ätiologie der Leukosen, sondern fassen diese vielmehr als neoplastisch bedingte Krankheiten auf. Sie diskutieren

auch solche Zustände, die unter einem Bilde verlaufen können, das in sehr hohem Grade dem Bilde bei Leukosen ähnelt, sogar so stark, dass die besagten Fälle nicht einmal auf dem Sektionstisch von Leukosen unterschieden werden können, vor allem nicht von Myeloblastenleukose. Die meisten Schwierigkeiten auch (und vielleicht vor allem) für die klinische und hämatologische Diagnostik macht hier die extramedulläre Myelopoese. STODTMEISTER und BÜCHMANN fragen sich auch, ob es sich bei diesen Zuständen nicht tatsächlich oft um Leukosen handelt, denn bei den Leukosen kann man aplastische Vorstufen finden, die hämatologisch nicht ganz charakteristisch aussehen. STODTMEISTER und BÜCHMANN gebrauchen, vermutlich als Anhänger der Neoplasiehypothese, nicht GROSSERS Bezeichnung „symptomatische Aleukie“; für Fälle mit Knochenmarkaplasie und generell aplastischem Blutbild sprechen sie statt dessen von *Panmyelophthise*, und für Fälle mit Knochenmarkhyperplasie — „*frustranter kompensatorischer Knochenmarkhyperplasie*“! — bei generell aplastischem Blutbild (also Leukopenie, Erythropenie und Thrombopenie) verwenden sie die Bezeichnung *Panhaemocytophtis*; damit betonen sie die Diskrepanz zwischen dem aplastischen Blutbild und dem hyperplastischen Knochenmark.

Solchen von aplastischer Leukose oft sehr schlecht zu unterscheidenden Krankheitsbildern begegnen wir zuzeiten. Sie haben eine gewisse Neigung, mit Krisen und mehr oder weniger langdauernden Remissionen zu verlaufen. Wie gesagt, ist es vor allem die extramedulläre Myelopoese, welche die Unterscheidung der Krankheit von den Leukosen schwierig gestaltet.

Es ist auch gesagt worden, dass sich die Krankheit bei der Leukose nur mit Schwierigkeit von Leukosen unterscheiden lässt. STODTMEISTER und BÜCHMANN schreiben hierüber: „So wird es immer Fälle geben, . . . bei denen es auch auf dem Sektionstisch kaum möglich ist zu entscheiden, ob es sich „noch“ um eine aplastische Knochenmarksinsuffizienz mit starker kompensatorischer Markhyperplasie handelt oder ob „be-

reits“ infolge „maligner Entartung“ derjenige Zustand vorliegt, den wir als Leukämie bezeichnen müssen.“

Obwohl der folgende Fall aus meinem Material sowohl klinisch als pathologisch-anatomisch dunkel ist, hat er für die Diskussion über Leukosen und leukämoide Zustände grosses Interesse.

*Fall 134.* Knabe, 13 Mon. Der Knabe, der gesunde Eltern hat und aus einer gesunden Familie stammt, entwickelte sich voll zufriedenstellend und war gesund, bis er mit 13 Monaten Fieber bekam, dessen Ursache dunkel war. Die Temperatur bewegte sich um  $40^{\circ}$  und der Knabe zeigte eine allgemeine Müdigkeit und Mattigkeit. Nachdem dieser Zustand 4 Tage ange-dauert hatte, wurde der Knabe in die Kinderklinik aufgenommen.

Bei der Aufnahme in die Klinik war der Allgemeinzustand ein wenig mitgenommen. Die Hautfarbe war befriedigend. Temp.  $40^{\circ}$ . *SR* (LANDAU) 30 mm/1 Stde. *Lymphknoten*: reiskorn- bis erbsengrosse hinter den Mm. sternocleido. *Rachen*: grosse zerklüftete, gerötete Tonsillen mit gelben Flecken. *Ohren*: Trommelfelle o. B. *Herz*: keine Vergrösserung, reine, distinkte Töne. *Lungen*: physikalisch o. B. *Bauch* weich, druckunempfindlich, nichts zu palpieren. *Leber* und *Milz* nicht palpabel. *Nervensystem*: keine Nackenstarre, Kernig und Brudzinski neg.; Facialis- und Peroneusphän. neg.; Pupillar- und Patellarrefl. normal. *Genitalien* o. B. *Skelett*: keine rachitischen oder sonstigen Deformitäten.

Beim Klinikeintritt wurde also nur eine akute Racheninfektion festgestellt. Im weiteren Verlauf verschlimmerte sich das Befinden jedoch recht erheblich. Wie aus der Blut-tabelle hervorgeht, traten eine schnell fortschreitende Anämie, Leukopenie mit Granulopenie sowie Thrombopenie auf. Der Allgemeinzustand wurde stärker beeinflusst: Es zeigte sich eine *hämorrhagische Diathese* in Form von Sugillationen an den Nates, später trat *starke Gelbsucht* auf, ferner *Ödeme*, besonders am Scrotum. Im *Harn* reichliche Mengen Gallenfarbstoffe (HAMMARSTENSche Reaktion pos.). Dagegen keine Albuminurie; im Sediment nichts Pathologisches. — Starke Diarrhoe.

Der Patient bekam anfangs folgende *Behandlung*: Luminal  $0,03 \text{ g} \times 3$ , Acid. salicyl.  $0,15 \text{ g} \times 3$  und Prontosil rubrum  $0,15 \text{ g} \times 3$ . Das letztere Präparat wurde am Tage nach der Klinikaufnahme ausgesetzt. — In der Folge bekam der Patient Nuklosin (Natriumpolynukleotiden) und Leberpräparat (Heptomin) sowie intramuskuläre Injektionen von Blut, alles ohne Erfolg. Schliesslich bekam er intraperitoneal 50 ccm Blut vom Vater (der wie der Patient

der Blutgruppe 0 angehörte). Post sive propter trat nun eine merkbare Besserung ein. Das Blutbild nahm normale Werte an, die Temperatur wurde afebril, der Patient blühte auf und konnte am 11.5.1940 nach einmonatigem Klinikaufenthalt entlassen werden.

Von besonderem Interesse ist das Blutbild (siehe das Diagramm Abb. 32).

Der Hb-Wert fällt in der Zeit der Verschlimmerung schnell auf 28, die Zahl der roten Blutkörperchen auf  $1\frac{1}{2}$  Mill. Bei Eintritt der Besserung des Zustands erfolgt eine ziemlich schnelle Regeneration, so dass der Hb-Wert schon 1 Woche später 64 und die Zahl der roten Blutkörperchen  $2\frac{1}{2}$  Mill. beträgt. Die Regenerationsperiode ist dadurch gekennzeichnet, dass zahlreiche Retikuloeyten auftreten, bis zu 130 ‰.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen wird in ähnlicher Weise dezimiert: während der Verschlimmerungsperiode fällt sie auf 850 pro cmm, eine Woche später ist sie 14 600.

Die Thrombocytenzahl fällt auf 25 500; bei der Entlassung ist sie 402 000.

Die Differentialzählung der weissen Blutkörperchen zeigt einen starken Rückgang des Gehalts an granulierten Zellen, die bis auf 2 % dezimiert werden; die Lymphocytenzahl ist zur selben Zeit 90 %, die Monocyten machen 8 % aus. Mit eintretender Besserung nimmt der Gehalt an granulierten Zellen wieder auf 36 % zu.

Pathologische Zellformen sind im Präparat nicht zu finden, abgesehen davon, dass während des Regenerationsstadiums eine deutliche Aniso- und Poikilocytose sowie verschiedene kernführende rote Blutkörperchen festgestellt werden: 5,5 auf 100 Leukocyten.

Die Blutkörperchenresistenzprobe, auf dem Höhepunkt der Krankheit vorgenommen, ergibt normale Werte: vollständige Hämolyse bei 0,34 %, beginnende Hämolyse nach 0,48 %.

Der Fall wurde als „Septicaemia (Agranulocytosis) + Dyspepsia ac.“ aufgefasst.

Während des Frühjahres und Sommers weilte der Knabe im Elternhaus. Er erholte sich bald und schien völlig gesund und munter, abgesehen von Varicellae, die er ohne Komplikationen überstand.

Am 8.10. tritt jedoch erneut eine Verschlimmerung ein: der Knabe wird quengelig und müde; Temp. 39,2°; Schnupfen und Husten.

Die Untersuchung stellt fest, dass die granulierten Blutkörperchen wieder dezimiert sind, sie betragen nur 5 % (0,5 % segmentkernige + 4,5 % stabkernige Neutrophile); Lymphocyten 84 %, Monocyten 3 %, grosse unreife mononukleäre Zellen 8 %, kern-

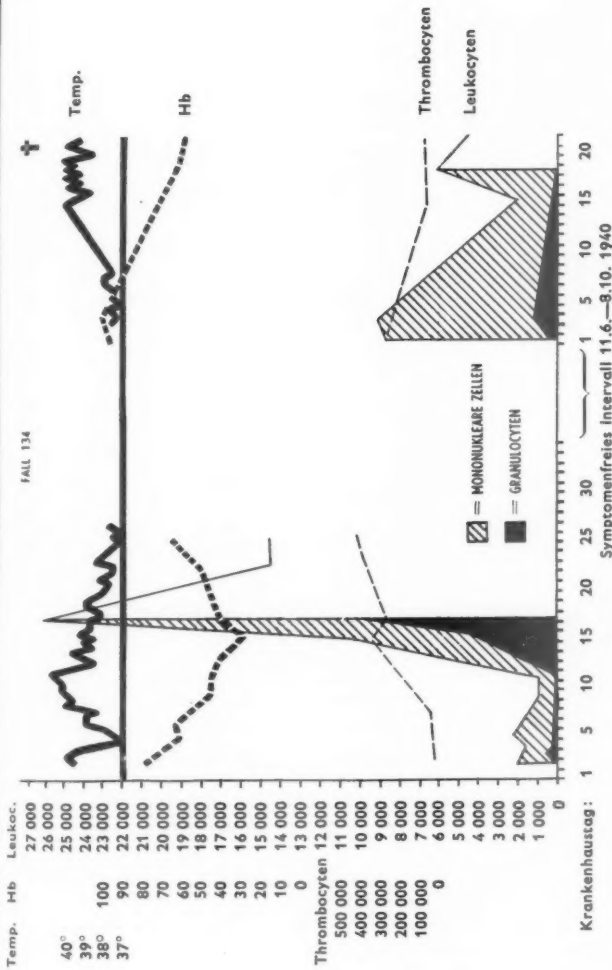


Abb. 32. Temp., Hb, Leukozyten, Thrombocyten bei Fall 134: *Aplastische(?) Anämie nebst septischem Zustand und lymphatischer(?) Infiltration des Hodens*. Links das Blutbild beim ersten, rechts beim zweiten Schub. Zwischen den beiden Schüben ein *symptomenfreies Intervall* (11.6.—8.10. 1940). — Während der *Fieberperioden* kritischer Fall von Hb, Thrombocyten und Leukozyten; die granulierten Zellelemente am meisten betroffen, was dem Blutbild den Charakter von akuter aleukämischer Lymphadenose verleiht.

führende rote Blutkörperchen 2 auf 100 Leukocyten, Aniso- und Poikilocytose.

*Zum Krankheitsbilde hat sich eine Geschwulst links am Scrotum gesellt, ausserdem ein Knoten am Halse.*

*Am 10.10.1940 wieder in die Klinik:* relativ guter Allgemeinzustand. Seitens der inneren Organe und im Harn werden keine bemerkenswerten Befunde erhoben.

*Genitalien:* ballonförmiges aufgetriebenes Scrotum, zum Teil mit geglätteter Haut. Rechter Hoden eichelgross, fest elastisch, verstärkte Konsistenz, glatte Oberfläche, keine Fixation an umgebendes Gewebe. — Linker Hoden walnussgross, knorpelhart, verschiebbar, gleichmässig knotige Oberfläche; keine nennenswerte Druckempfindlichkeit. — Penis grösstenteils in die Scrotalhaut eingezogen, so dass das Präputium nur wenig über das Niveau der Haut hinausragt.

Die vorgenannte Veränderung liess an einen malignen Tumor denken, deshalb *Ablatio testis sin.*

Die *histologische Untersuchung des Hodens* erhob folgenden Befund (Doz. C. G. AHLSTRÖM): „Der exstirpierte Hoden ist der Sitz einer dichten Infiltration von Blutzellen, die dem Typus nach am ehesten mit Lymphocyten übereinstimmen; das normale Hodenparenchym ist fast gänzlich unterdrückt, nur vereinzelte Reste der Hodenkanäle sind noch festzustellen. *Das Bild gibt eine exzessive leukämische Infiltration oder ein Lymphosarkom an.*“

Das obige Gutachten weist also auf die Möglichkeit einer leukotischen oder damit verwandten Alteration hin.

Klinisch lässt sich einiges dafür anziehen, doch sprechen mehrere Faktoren auch dagegen. Mit der Leukose im Einklang stehen die in der Folgezeit beobachtete Blässe, die Prostration sowie ein purpuraähnlicher Ausschlag am Rumpf (Lymphknotenvergrösserungen sind am Halse, sonst nirgends zu palpieren; das Lymphknotensymptom ist also wenig beweiskräftig).

Direkt gegen eine Leukose spricht die fehlende Leber- und Milzvergrösserung. Zum Bilde einer Leukose gehört auch nicht der ausgesprochene Ikterus sowohl der Haut als der Skleren mit starker Absonderung von Gallenfarbstoffen. Die *Röntgenuntersuchung des Thorax* (Dr. O. OLSSON) erhebt keine pathologischen Befunde.

*Der Patient stirbt schliesslich unter stark toxischen Erscheinungen mit hohem Fieber, verstärktem Ikterus, Ödem.*

*Der Harn*, der vorher keine krankhaften Veränderungen in Form von Eiweiss, Zucker, Gallenfarbstoffen oder pathologischem Sediment gezeigt hatte, wird am 25.10. dunkel braungelb, die HAMMARSTENSche Gallenfarbstoffreaktion ist stark positiv und im



Sediment sieht man 20—25 rote Blutkörperchen und einzelne weisse pro Sehfeld; die Eiweissreaktion nach HELLER wird positiv.

Das Blutbild hat während der zweiten und letzten Krankheitsperiode folgendes Aussehen:

Tag	8.10.	10.10.	22.10.	25.10.	26.10.	28.10.
Hb . . . . .	86	90	73	60	50	46
Rote Blkr. (Million) . .	4,62	4,84	3,52	3,28		1,90
Leukoc. . . . .	8 700	9 000	2 000	6 300		4 800
Thromboc. . . . .	260 000		50 000	64 000		67 000
Retikuloc. . . . .	9 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>			
Neutroph. segm. . . . .	0,5 %	3 %	1 %	1 %		
„ stabk. . . . .	4,5 %	11 %	—	1 %		
Eosinoph. . . . .	—	—	1 %	—		
Basoph. . . . .	—	—	—	—		
Kleine Lymphoc. . . . .	84 %	68 %	84 %	29 %		
Monocyten . . . . .	3 %	3 %	3 %	—		
Unreife mononukleäre .	8 %	15 %	11 %	69 %		
Kernführende rote Blkr.	2/100					
SR (LANDAU) mm . . .	Leukoc.	27/32	37/40			

Die roten Blutkörperchen zeigten die ganze Zeit eine leichte Aniso- und Poikilocytose.

Das hämatologische Bild scheint die Annahme einer Leukose in gewissem Masse zu bestätigen, und zwar würde man dann am ehesten an eine aleukämische lymphatische Leukose denken können.

Die vorläufige klinische Diagnose lautete also: *Leucosis lymphatica ac.*?

Die Sektion kam jedoch zu einem ganz entgegengesetzten Ergebnis, wenn auch die makroskopische Untersuchung in keiner Weise die Diagnose „Leukose“ ausschloss.

PAD: „Vermutlich ein toxischer oder infektiöser, vom Darmkanal ausgegangener Prozess mit Agranulocytose und hinzutretender Scrotuminfektion.

Mikroskopische Untersuchung: Untersuchte Organe: Leber, Milz, das Mark mehrerer Röhrenknochen, Halslymphknoten, Hoden mit Scrotum und Leistengewebe, ein veränderter Darmteil und ein Mesenteriallymphknoten. In keinem dieser Organe sind Zeichen

einer Lymphadenose oder Retikuloendotheliose festzustellen, und das Knochenmarkparenchym zeigt die übliche Zellenmischung, doch äusserst wenig Leukocyten. Der Hoden ist völlig unverändert. Das umgebende geschwollene Gewebe zeigt eine äusserst starke Einlagerung von Bakterienhaufen (Kokken) und entzündliche Reizung mit Ödem, Lymphocyten und geschwollenen Gewebselementen praktisch ohne polynukleäre Leukocyten. Die untersuchten Lymphknoten zeigen eine Reaktion in Form von typischem Sinuskatarrh. Im untersuchten Teil des Darmes zahlreiche follikuläre Nekrosen; der Einschlag lymphoiden Gewebes in der Darmwandung ist wesentlich spärlicher als erwartet, während das Bindegewebe reichlich ist. — Die Krankheit dürfte angesichts dieser Befunde mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als ein vom Verdauungskanal ausgegangener toxischer oder infektiöser Prozess anzusprechen sein, der zu Agranulocytose und schliesslich zu einer Komplikation von Kokkennatur im Scrotum führte“ (Prof. E. SJÖVALI).

*Zusammenfassung.* Das Krankheitsbild des 13monatigen Knaben ist schwer zu deuten. Er erkrankt akut mit hohem Fieber; im Anschluss daran kommt es zu einer plötzlichen, krisenartig zu nennenden Veränderung des Blutbildes; sämtliche Zellelemente des Blutes nehmen schnell ab; besonders gilt dies von den granulierten Zellelementen, doch auch die Zahl der Lymphocyten geht erheblich zurück, so dass es zu einer schweren Leukopenie kommt. Ausserdem sinkt der Hämoglobingehalt sowie die Erythrocytenzahl höchst beträchtlich und es wird eine starke Thrombopenie festgestellt. Diese krisenhafte Blutkörperchenreduktion, die ich mit SRODRMEISTER und BÜCHMANN als „Panhämocytopenie“ bezeichnen möchte, tritt im Gefolge einer hyperpyretischen Temperatur auf. Nachdem dieser Zustand ein paar Wochen gedauert hat, tritt (infolge intraperitonealer Bluttransfusion?) schnelle Besserung ein: das Fieber verschwindet, der Patient blüht auf und das Blutbild zeigt völlige Restitution.

Während des ersten Krankheitsschubes bietet der Zustand keinen direkten Anlass, an eine Leukose zu denken, obwohl man sich eine aleukämische Lymphadenose vorstellen könnte. Am ehesten nimmt man einen septischen Zustand an, der ein Krankheitsbild hervorruft, das der obengenannten GROSSE-

schen „symptomatischen Aleukie“ ähnelt. Das toxische Moment steht in meinem Fall durchaus im Vordergrund, und sowohl die Gelbsucht als die Purpuraeffloreszenzen passen gut zu einem toxisch bedingten Vorgang.

Der Nachverlauf gestaltet sich günstig. Der Patient bringt einen ganzen Sommer in guter Gesundheit.

Im Herbst erkrankt der Knabe plötzlich erneut im Anschluss an eine akute Racheninfektion. Auch jetzt entwickelt sich, obwohl langsamer als beim ersten Male, das Bild einer „Panhämocytophthis“ und die Granulocytopenie dominiert jetzt stärker als bei dem ersten Schub, so dass die Diagnose „Agranulocytose“ jetzt besser begründet sein könnte, doch sprechen die Anämie und Thrombocytopenie des Endstadiums gewissermassen dagegen.

Diesmal taucht vielmehr der Gedanke an eine Leukose auf. Der eine Hoden verwandelt sich nämlich in eine grössere Geschwulst, die biotisch untersucht wird, wobei man feststellt, dass der Hoden der Sitz einer starken Infiltration leukotischer oder lymphosarkomatöser Natur ist.<sup>1</sup> Eine Betrachtung des Falles vom klinisch-hämatologischen Gesichtspunkt aus lässt eine Leukose (und zwar am ehesten eine aleukämische lymphatische Leukose) nicht ganz ausgeschlossen erscheinen; das Blutbild zeigt einen hohen Prozentsatz lymphatischer Zellelemente, es entwickeln sich eine schwere Anämie und eine Thrombopenie. Leider wurde keine vitale Knochenmarkuntersuchung gemacht, die vielleicht interessante Aufschlüsse hätte liefern können. — Das ganze klinische Bild trägt aber in so hohem Grade das Gepräge der Toxizität, dass der Gedanke einer Leukose abgelehnt werden muss. Zwar könnte eine septische Infektion zur Leukose hinzugetreten sein und irgendwie das typische Bild der Leukose ausgelöscht haben. Es ist jedoch wenig wahrscheinlich, dass eine langdauernde Remissionsperiode, wie wir sie bei diesem Falle sahen, bei einer malignen und stürmischen Leukose so bald auftreten könnte. Man ist versucht, eine konstitutionelle Anlage anzunehmen,

<sup>1</sup> Leider sind die histologischen Hodenpräparate nicht mehr vorhanden, so dass keine Nachprüfung vorgenommen werden konnte.

die sich schon bei ziemlich banalen Infektionen in schweren Blutveränderungen dokumentiert; beide Male stand am Krankheitsbeginn eine Halsinfektion leichteren Grades. Es ist wohl auch nicht ausgeschlossen, dass ein äusserst pathogenes Virus am Werk gewesen ist. Die autoptische Untersuchung deutet am ehesten auf eine allgemeine septische Infektion.

*Der hier geschilderte Fall zeigt also das Bild einer Krankheit, die mit wiederholten Fieberschüben und ernsten Blutveränderungen, nicht unähnlich denen bei Leukose, verläuft.*

Weiter oben (S. 196) wurde erwähnt, dass man bisweilen Leukosen sieht, die mit einem aplastischen Blutbild verlaufen. Solche sind von MOESCHLIN und ROHR, STODTMEISTER und BÜCHMANN und vielen anderen beschrieben worden. Und gerade diese sind es ja, die sowohl dem Kliniker als zuweilen vielleicht auch dem Pathologen solches Kopfzerbrechen machen.

\* \* \*

Aus Kronprinzessin Lovisas Vårdanstalt hat Professor LICHTENSTEIN mir kürzlich liebenswürdigerweise einen Fall von *myeloischer Leukose* zur Verfügung gestellt, der während des grösseren Teiles des Krankheitsverlaufs gerade ein solches *aplastisches Blutbild* zeigte, weshalb der Fall lange Zeit recht schwer zu deuten war. Der Fall sei hier kurz mitgeteilt.

Knabe, 8 Jahre 11 Mon. (Tgb.-Nr. 865/42 Kronprinzessin Lovisas Vårdanstalt, Stockholm). Eltern und Geschwister (ein jüngerer Bruder) gesund. Keine Blutkrankheiten in der Familie. Mit 7 Mon. Pertussis?; 1935 die Masern, 1937 Scharlach; 1941 Otitis media (Paracentese). Sonst gesund. — Die *jetzige Krankheit* begann im Januar 1942; der Allgemeinzustand verschlechterte sich allmählich, doch konnte der Knabe dank grosser Energie dem Schulunterricht folgen; erst am 27.4. ging man zum Arzt, der den Hb-Wert 52 fand. Der Patient bekam Eisenmedizin, die aber nicht half; bei erneuter Untersuchung am 13.5. fand man Hb 37, rote Blutkörperchen 1 850 000 und weisse Blutkörperchen 5 000; der Arzt vermutete Botriocephalusanämie und verschrieb Filmaronöl und Leberpräparat (Hepaforte); am 28.5. war der Hb-Wert 30, die Zahl der roten Blutkörperchen 1 550 000. Der Pa-

tient wurde immer blässer und litt unter immer stärker werdender Mattigkeit und Appetitlosigkeit.

Am 2.6.1942 kam der Kranke in die Klinik.

*Status beim Klinikeintritt:* Sehr blass mit gelblicher Hautfarbe, doch keine gelben Skleren. Psychisch ist der Patient regsam. *Lymphknoten:* am linken Kieferwinkel ein doppelt erbsengrosser, druckunempfindlicher, frei verschiebbarer, ein ähnlicher, bohnen-grosser am rechten Kieferwinkel; mehrere reiskorn-grosse und ein reichlich erbsengrosser hinter dem M. sternocleidio; in den Leisten einige reiskorn-grosse. *Lungen und Herz o. B.* *Bauch:* etwas aufgetrieben, Umfang in Nabelhöhe 56 cm. Die Leber ist mit festem glattem Rand  $1\frac{1}{2}$  cm unterhalb des Rippenbogens zu palpieren. *Der untere Milzpol* ist gerade noch unter dem Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie palpabel. *Reflexe o. B.* *Mundhöhle:* blasse Schleimhäute, Zunge o. B. *Rachen:* normal-grosse, blasse Tonsillen. *Genitalien o. B.* *SR (STRÖM)* 54 mm/1 Stde. Im *Harn* kein Eiweiss oder Zucker, *Sediment o. B.* In den *Fäces* keine Wurmeier. *Blut-status:* siehe Unten.

*Der weitere Verlauf* ist gekennzeichnet durch ein langsames, kontinuierliches Hinsiechen. Während der ersten beiden Monate in der Klinik stationäre Blutwerte mit Hb etwa 30—40 und 1—2 Millionen roten Blutkörperchen trotz intensiver Therapie mit Eisen- und Leberpräparaten sowie Bluttransfusionen. *Die Sternalpunktate* (von Doz. NORDENSON untersucht) zeigten erst im August (also nach 8monatiger Krankheit) Besonderheiten, die zur Diagnose: *akute myeloische Leukose vom Typus der Paramyeloblasten-leukose* führten. Erst im letztgenannten Stadium der Krankheit wurde das Blutbild durch Ausschwemmung unreifer myeloischer Zellelemente in die Blutbahn charakteristisch.

*Exitus* am 8.9.1942 (nach 9monatiger Krankheit).

*Autopsie* am 10.9.1942 (Doz. LINDGREN).<sup>1</sup>

Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten folgendes: „*Nieren:* starke albuminoide Degeneration gewisser Tubularepithelien; keine leukämischen Infiltrate; massenhaft Myeloblasten in den Blutgefässen. Die normale histologische Struktur der *Milz* ist durch äusserst hochgradige, diffuse Infiltration unreifer myeloischer Elemente fast völlig ausgelöscht. Verstreute hämosiderinführende Makrophagen. In der *Leber* eine enorme, diffuse Myeloblasten-infiltration nicht nur im perilobulären Bindegewebe, sondern vielleicht vor allem zwischen den Leberzellbälkchen. Leichte diffuse, feintropfige Verfettung der Leberzellen. *Myokard:* diffuse inter-

<sup>1</sup> Herrn Doz. LINDGREN danke ich für seine liebenswürdige Mitteilung der Obduktionsbefunde.

stitielle Myeloblasteninfiltration. Die Gefäße prall mit Myeloblasten gefüllt. In Zweigen der A. coronaria sieht man frische Thromben, trotzdem aber findet man nirgendwo sichere Myomalazien. Die Muskelzellen sind stark atrophisch. — *Lymphknoten*: eine ähnliche diffuse Myeloblasteninfiltration wie in der Milz, doch keine sichere Hämosiderose. *Femurmark*: enorm zellenreich, hauptsächlich aus dicht gedrängten Myeloblasten bestehend, verstreute Erythroblasten.

Patol. anat. Diagnose: *Myeloblastenleukämie*.“

*Blut*: Siehe Abb. 33, wo Hb, Thrombocyten, rote und weisse Blkr. graphisch dargestellt sind.

*Differentialzählungen* (Doz. NORDENSON):

2.6. Myeloblasten 1 %, Metamyelocyten 1 %, stabkernige 6 %, segmentierte 39 %, Lymphocyten 48 %, Monocyten 5 %. Auf 100 gezählte weisse Zellen 35 kernhaltige rote Blutkörperchen.

21.7. Myeloblasten 6 %, Myelocyten 2 %, Metamyelocyten 2 %, stabkernige 3 %, segmentierte 29 %, Eosinophile 1 %, Lymphocyten 53 %, Monocyten 4 %. 65 kernführende rote auf 100 gezählte weisse Blutkörperchen. Starke Makrocytose und Polychromasie.

25.8. Paramyelocyten 15 %, Myeloblasten 15,5 %, Promyelocyten 6,5 %, Myelocyten 6,5 %, Metamyelocyten 2,5 %, stabkernige 9,5 %, segmentierte 25 %, Eosinophile 1 %, Lymphocyten 6,5 %, Retikulocyten 4 %, Normoblasten 7 %.

*Zusammenfassung*: Ein 8jähriger Knabe erkrankt, langsamer Kräfteverfall, Appetitlosigkeit und Anämie. Man findet eine Hepatosplenomegalie und schwächere Lymphknotenvergrößerungen. Eine deutliche Blutungstendenz ist nicht festzustellen. Das Blutbild (siehe unten) ist während des Krankheitsverlaufs — 9 Mon. — uncharakteristisch, bis man im Endstadium das typische Bild der myeloischen Leukose findet; dasselbe gilt vom *Sternalpunktat*, das erst im Endstadium der Krankheit Myeloblastenmark zeigt.

Aus dem Diagramm (Abb. 33) geht hervor, dass das Blutbild sehr lange den Typus einer aplastischen Anämie oder einer „Panhämoctytophtis“ im Sinne von STODTMEISTER und BÜCHMANN hatte. Erst am Ende der Krankheit kommt es zu einer Leukocytose, die sogar ausnehmend hohe Werte erreicht. Man fragt sich hier: wie hätten sich die Verhältnisse gestaltet, wenn dieser Krankheitszustand durch den Tod des Patienten

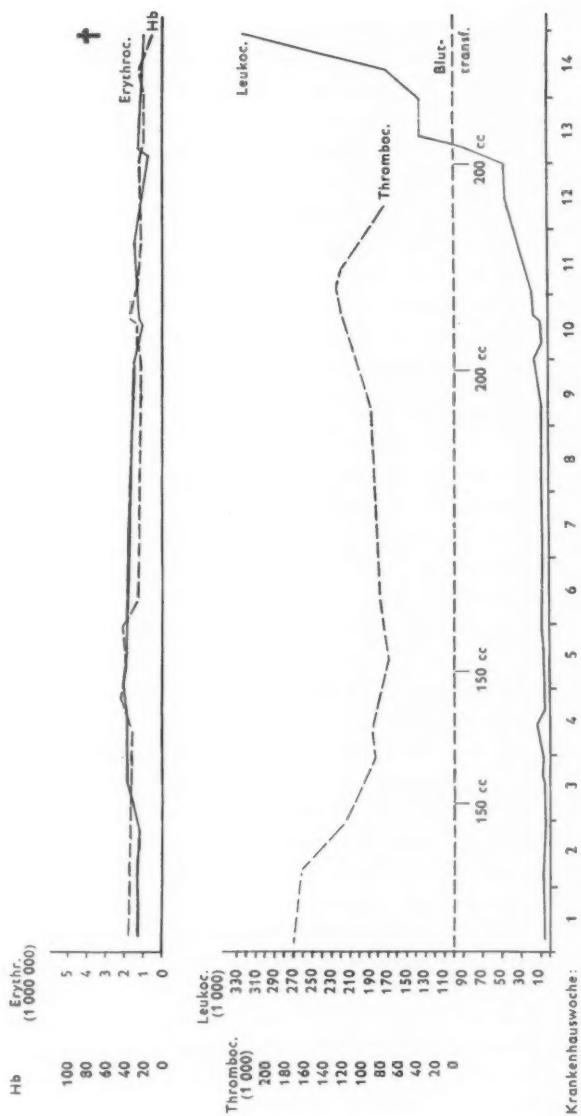


Abb. 33 (Fall 565/42). Erythrocytenzahl, Hb, Leukozyten- und Thrombocytenzahl. Bluttransfusionen wirkungslos.

in einem früheren Krankheitsabschnitt abgebrochen worden wäre? Eine interkurrente Krankheit (Infektion, Blutung oder dergleichen) hätte den Patienten ums Leben bringen können, bevor das Grundübel seine typische Entwicklung hätte nehmen können, so dass man nicht erfahren hätte, dass wirklich eine Leukose bestand. Es wäre wohl möglich, dass die richtige Diagnose dann kaum hätte gestellt werden können. Denn weder das Blutbild und noch weniger das Sternalpunktat kann hier dem Kliniker Aufschluss geben. Dagegen dürfte die pathologisch-anatomische Untersuchung wohl eher Bescheid über die Diagnose haben liefern können. Aber auch mit dieser Möglichkeit ist nicht bestimmt zu rechnen; es ist nämlich auch denkbar, dass das typische Bild durch eine komplizierende Infektion ausgelöscht worden wäre, wie es oben erwähnt worden ist.

Die beiden zuletzt geschilderten Fälle zeigen, wie schwierig sich die Diagnostik der Leukosen oft gestalten kann. In dem einen Falle, den man schwerlich als Leukose ansprechen kann, treten Symptome auf, die in gewissen Stücken doch einer aleukämischen lymphatischen Leukose ähnlich sehen, für welche Diagnose u. a. eine lymphatische Infiltration des Hodens und vielleicht auch zum Teil das Blutbild sprechen könnte; der klinische und autopsische Befund schliesst indessen die Diagnose „Leukose“ völlig aus.

In dem zweiten Falle handelt es sich um eine myeloische Leukose mit langdauerndem aplastischem Vorstadium; erst sub finem vitae etabliert sich das typische Bild einer Myeloblastenleukose, das in gutem Einklang mit dem pathologisch-anatomischen Befunde steht. Nachdem sie erst so atypisch und unklar gewesen war, wird die Symptomatologie zum Schluss derartig, dass kaum irgendwelche Zweifel hinsichtlich der Diagnose bestehen, doch mit dem Vorbehalt, dass die festgestellten Veränderungen vielleicht von der Art sein können, wie man sie im Endstadium von Krankheiten vorfinden kann. Ist die Diagnose „Leukose“ hier als unzweifelhaft anzusehen und der Fall ein schönes Beispiel für den Verlauf einer myeloischen Leukose mit — wie früher erwähnt (S. 210) — lang-



dauerndem aplastischem Vorstadium, wie es von SEGERDAHL (1934), AHLBERG und NORDENSON (1938), MOESCHLIN und ROHR (1939), WELIN (1942) u. a. beschrieben worden ist. STODTMEISTER und BÜCHMANN gehen sogar soweit, dass sie schreiben: „Ja wir sind darüber hinaus fast geneigt, zu behaupten, dass das klinische und hämatologische Bild der aplastischen Knochenmarksinsuffizienz in irgendeiner Form einige Zeit — meist mehrere Monate — vor dem Manifestwerden der Myeloblastenleukämie mit zum Bilde der akuten myeloischen Leukämie gehört.“

Einige weitere Anämien mit L. R. Sehr schwierig zu deutende Krankheitsbilder, die mit Leukose, besonders Myelose, verwechselt werden können, sind ausserdem manche Anämien mit primärer oder sekundärer Zerstörung des Knochenmarks. 1879 beschrieb HEUCK zum erstenmal Osteosklerosen bei Leukose. Später sind zahlreiche Beschreibungen von Osteosklerose mit Anämie und leukämoidem Blutbild erschienen, und der Zustand ist mit vielen verschiedenen Namen belegt worden. Am bekanntesten sind vielleicht die Bezeichnungen ALBERS-SCHÖNBERGSche (1904) osteosklerotische Anämie, „Leukämie mit osteosklerotischem Ausgang“ und „Marmorknochenkrankheit“. Die Krankheit führt u. a. zu einer Veränderung des Blutbildes, die durch unreife myeloische Zellen gekennzeichnet ist; die Zahl der weissen Blutkörperchen ist niedrig (oft Leukopenie). Dies hat z. B. ARNETH (zit. nach ANAGNOSTU, 1933; und ARNETH, 1942) veranlasst, die Auffassung abzulehnen, es handle sich bei aleukämischer Myelose um eine echte Leukose sogar in den Fällen, in denen die Osteosklerose fehlt. Von der Erkenntnis ausgehend, dass eine Osteosklerose eine Sekundärerscheinung einer Leukose sein kann, finde ich es doch am ansprechendsten, in Übereinstimmung z. B. mit ANAGNOSTU (1933) den meisten Fällen, die als „aleukämische Myelose mit Osteosklerose“ bezeichnet werden, jede Gemeinschaft mit der echten Myelose abzuerkennen. Annehmbarer erscheint es, dass bei diesen Zuständen in Milz, Leber und verschiedenen anderen Organen leukämoide Hyper-

plasien durch eine kompensatorische extramedulläre Myelopoese auftreten. Die ektopischen Blutbildungsherde findet man dabei vor allem gerade in Leber und Milz.

Auch andere Anämieformen können bisweilen eine mehr oder weniger starke Ähnlichkeit mit Leukose annehmen, so z. B., wie schon erwähnt, Anämie bei angeborener Lues (BRAID 1933 u. a.).

Bei der *perniziösen Anämie*, einer im Kindesalter seltenen Krankheit, erzeugt die Regenerationsphase (besonders bei schneller Remission nach Lebertherapie) bisweilen ein Krankheitsbild, das an myeloische Leukose erinnert. Ein sehr bezeichnender solcher Fall ist von ERCKLENTZ (1935) beschrieben worden. Das Zustandekommen eines solchen Blutbildes ist leicht zu begreifen, wenn man weiss, dass sich im Reparationsstadium der Anämien stets ein regenerativer Vorgang im hämatopoetischen System geltend macht, und zwar am ehesten in Form eines unreifen Blutbildes.

\* \* \*

Ausser den hier genannten Beispielen leukämoider Reaktionen gibt es noch verschiedene andere Zustände, die in diesem Zusammenhang erwähnt zu werden verdienten. Indessen ist die Zahl der Krankheitsmomente, welche leukoseähnlichen Krankheitsbildern zugrunde liegen, so gross, dass man sie nicht alle in einem Kapitel unterbringen kann. Zwei Krankheiten, die differentialdiagnostisch beachtet werden müssen, seien jedoch erwähnt, nämlich

- 1) die *schwere Neugeborenenanämie* mit oder ohne Hydrops congenitus sive Icterus, sowie die
- 2) *Anaemia pseudoleucaemica infantum* (JAKSCH-HAYEM).

Bei der *ersten* (der Neugeborenenanämie) kann man wegen der Hepatosplenomegalie und etwaiger hämorrhagischer Diathese fälschlich an Leukose denken; die Zählung der weissen Blutkörperchen in der Zählkammer gibt infolge der Anwesenheit aller unreifen kernführenden roten Blutkörperchen die irrtümliche Auffassung, dass eine starke Leukocytose vorliege;

vermutlich sind es auch solche Zählergebnisse, die oft zu der falschen Auffassung geführt haben, es liege eine angeborene Leukose vor, wie auch eingangs in dieser Arbeit (S. 47) erwähnt worden ist. Heute dürfte man keine derartige Fehldeutung mehr zu riskieren brauchen, da der gefärbte Ausstrich für Differentialzählung sofort Bescheid darüber gibt, dass die kernführenden Blutkörperchen in überwältigender Mehrzahl aus unreifen erythrocytären Zellen bestehen (Erythroblasten und anderen kernführenden roten Blutkörperchen nebst zahlreichen Mitosebildern).

Bei der *zweiten* Krankheit (Anaemia pseudoleucaemia, JAKSCH-HAYEM) kann man wegen der Anämie, der unreifen Leukocyten im Blut und der Milzvergrößerung anfangs dazu verleitet werden, eine Leukose anzunehmen; das so günstige Ergebnis der Behandlung mit Eisen- und Vitamin-(A- und D-) Präparaten dürfte aber ziemlich bald zur Erkennung dieser übrigens bei uns so seltenen Anämie führen.

#### 6. L. R. bei Vergiftungen.

Nicht nur Infektionskrankheiten, maligne Tumoren und verschiedene Blutkrankheiten können die Grundlage leukämoider Reaktionen sein. Es liegen auch Angaben über verschiedene chemisch-toxische Reaktionen von diesem Typus vor. BIGLER und HARLAMBE (1939) erklären z. B., dass *Sulfanilamid* und verwandte Stoffe vorübergehende Reaktionen mit ausgeprägter Leukose von 30 000—90 000 pro cmm hervorrufen können, was auch HILL und DUNCAN (1941) festgestellt haben; in ihrem Fall bestand nicht nur Leukocytose (53 000 weisse Blkr.), sondern es fanden sich auch zahlreiche unreife myeloische Zellelemente im Blut. Die *Senfgasvergiftung* wurde übrigens bereits als ätiologischer Faktor genannt (KRUMBHAR). *Quecksilber* (sogar in Salben), *Phenylhydracin* u. a. m. sind ebenfalls bekannte Ursachen der in Rede stehenden Blutreaktionen (HECK und HALL, 1939).

## 7. L. R. im Terminalstadium von Krankheiten.

Einleitend wurde in diesem Kapitel über die L. R. bemerkt, dass man sie bisweilen terminal bei zahlreichen Krankheiten sehen kann und dass KRUMBHAR darauf hingewiesen hat, dass diese terminale L. R. sehr schlecht von reiner Leukose zu unterscheiden sein kann. Es dürfte übrigens eine recht wohlbekannte Tatsache sein, dass sub finem vitae eine starke Leukocytose auftreten kann. SCHULTEN (1939) weist auf diese starke agonale Steigerung der Leukocytenzahl hin. Es treten dabei viele unreife Formen in der Blutbahn auf, was darauf zurückzuführen sein soll, dass das Knochenmark die Zellen nicht mehr zurückzuhalten vermag. Diese Tatsache ist in diesem Zusammenhang von einem gewissen, wenn auch nicht grossen Interesse. Zur Beleuchtung der agonalen leukämoiden Reaktion sei indessen der folgende Fall mitgeteilt.

*Fall 135.* Knabe, 8 Tage alt. Hereditär: gesunde Eltern. Pat. das jüngste von 6 Geschwistern. Ebenso wie der Patient sind zwei Geschwister kurz nach der Geburt an einer kongenitalen Hautkrankheit gestorben: *Epidermolysis bullosa hereditaria letalis*.

Der Patient hatte schon bei der Geburt spröde Bullae in der Haut. Die Krankheit verlief also tödlich; 6 Wochen nach der Geburt setzte eine akute Bronchopneumonie dem Leben des Kindes ein Ende.

*Blutstatus beim Klinikeintritt am 2.4.1942:* Hb 150, rote Blkr. 6 240 000, weisse Blkr. 11 200, segmentierte 22 %, stabkernige 27 %, Eosinophile 6 %, Basophile 0, Lymphocyten 35,5 %, Monocyten 9,5 %; kernführende rote Blutkörperchen 0,5 auf 100 gezählte Leukocyten; SR (LANDAU) 3 mm/1 Stde.

Die Krankheit schritt dann fort; die Temperatur war subfebril mit unregelmässiger Kurve. Agonal (am Tage vor dem Tode) stieg das Fieber auf 39,6°, einige Stunden vor dem Exitus war die Temperatur 36° (Kollapstemperatur).

Klinisch wurde in den letzten Lebenstagen eine *Bronchopneumonie* festgestellt, ausser den Hautveränderungen das einzige Symptom von Interesse. Keine Lymphknoten-, Leber- oder Milzvergrösserung.

*Einige Stunden nach Entnahme der letzten Blutprobe (am 8.5.1942) starb das Kind. Dieser „terminale“ Blutstatus hat folgendes Aussehen:*

Hb 75, rote Blutkörperchen 3 360 000, weisse Blutkörperchen 46 300, segmentierte 14 %, stabkernige 20 %, Metamyelocyten 16 %, Myelocyten 2 %, Promyelocyten 4 %, Myeloblasten 11 %, Eosinophile 0 %, Basophile 0 %, kleine Lymphocyten 36 %, Monocyten 8 %; die roten Blutkörperchen zeigen eine gewisse Aniso- und Poikilocytose, 8 kernführende rote auf 100 gezählte Leukocyten; SK (LANDAU) 32 mm/1 Stde.

Sofort nach dem Tode wurde ein Tibiapunktat entnommen. Das Präparat war ziemlich zellenreich mit myeloischen Zellen aller Reifegrade, von Myeloblasten bis zu segmentierten Neutrophilen; lebhaft Erythropoese mit zahlreichen Mitoseformen.

Sektion (Dr. HJ. SJÖVALL): „PAD: *Epidermolysis bullosa* + *Bronchopneumoniae pulm. dx.* — Mikr. Untersuchung: Die Haut (am Rande der Veränderungen am Gesäss untersucht) ist normal organisiert, doch löst sich das geschichtete Scheibenepithel in grossen Lappen von der Papillenschicht. Das entblösste Corium ist hyperämisch und mässig mit Leukocyten und Rundzellen infiltriert, zeigte aber keine spezifischen Veränderungen. Knochenmark, Leber, Milz und Nieren zeigen histologisch normale Bilder. Die untersuchten Lymphknoten verraten eine aspezifische Reizung in Form von Reticulum-schwellung und leukocyitärer Infiltration; keine Sekundärfollikel.“

Der hier wiedergegebene Fall, kongenitaler maligner Pemphigus (*Epidermolysis bullosa letalis*) bei einem Neugeborenen, zeigt von Anfang an ein für ein neugeborenes Kind normales Blutbild. Die letzte, im Agonalstadium entnommene Blutprobe zeigt eine enorme Leukocytose von 46 300 weissen Blutkörperchen pro cmm und in der Differentialzählung eine Ausschwemmung unreifer myeloischer Zellen (Metamyelocyten, Myelocyten und Myeloblasten) ins Blut in einer Menge von 22 %, darunter 4 % Myeloblasten. Das Myelogramm zeigt das normale Bild einer bunten Myelo- und Erythropoese. Pathologisch-anatomisch zeigen Leber, Milz, Nieren und Knochenmark ein normales histologisches Bild; in den Lymphknoten nur Zeichen einer aspezifischen Reizung.

Der Fall zeigt nur, dass man terminal ein Blutbild sehen kann, welches an das der myeloischen Leukose erinnert: Leukocytose und starke Linksverschiebung im Sinne ARNETHS. Trotzdem fällt es uns niemals ein, an eine myeloische Leukose auch nur zu denken; doch erhalten wir hier einen Hinweis, dass eine solche terminale leukämoide Reaktion unter anderen

Bedingungen, z. B. bei einem anhaltenden kryptogenetischen Fieberzustand mit ursprünglich uncharakteristischen Blutveränderungen, uns zu dem irrtümlichen Schluss verleiten kann, es handle sich in Wirklichkeit um eine myeloische Leukose mit einem aplastischen Vorstadium. Auch wenn die histologische Untersuchung Blutzellen in den Organparenchymen (vor allem in Leber und Milz) nachweisen sollte, wird es oft schwierig zu entscheiden sein, ob eine Leukose oder eine L. R. mit extramedullärer Blutbildung vorliegt. Angesichts dieser terminalen leukämoiden Reaktionen wird man gegenüber einigen der Fälle skeptisch sein müssen, die als myeloische Leukosen mit langdauerndem aplastischem Vorstadium und charakteristischem Blutbild erst im Endstadium beschrieben werden. Dagegen wird man leichter diejenigen Fälle von Leukose verstehen, bei denen der neoplastische Charakter der Krankheit stärker dokumentiert ist (z. B. durch Infiltrationen), als er in vielen Fällen von sog. aplastischer Leukose mit leukämischem Endstadium hervortritt.

\*   \*   \*

Eine bestimmte *Einteilung* der leukämoiden Reaktionen lässt sich schlecht durchführen. Die Vielzahl der ihnen zugrunde liegenden Faktoren ist nicht zu überblicken. Nach einer Untersuchung von CASTELLE-ROTHER (1941) würde man sogar damit zu rechnen haben, dass Erscheinungen rein emotionaler und klimatologischer Art gewisse Verschiebungen im Verhältnis der Blutzellen zueinander hervorrufen können (welche Veränderungen jedoch nicht über normale Werte hinausgehen).

Wo die Ätiologie bei einer leukämoiden Reaktion bekannt ist, wird die Diagnose in der Regel nicht schwierig sein. Die grössten Schwierigkeiten begegnen uns in den unklaren Fällen, in denen die Diagnose z. B. zwischen einem septischen Zustand und einer Leukose schwankt. Am besten erscheint es mir in solchen Fällen, nach Möglichkeit bei der Beurteilung einen Ausgangspunkt zu wählen, der an dem Essentiellen im noso-

logischen Bilde der Leukosen festhält, und dagegen die Erscheinungen zu halten, die eine klarere Beziehung zu leukämoiden Zuständen haben. Ein Schema für eine solche Arbeitsmethode ist von HILL und DUNCAN aufgestellt worden und dürfte oft bei der Beurteilung der Fälle gute Dienste leisten können. Das Schema sieht folgendermassen aus:

*Leukämoides Bild.*

- 1) Sowohl unreife als reife Leukocyten zeigen normale Morphologie.
- 2) Myeloblasten können vorhanden sein, gewöhnlich aber weniger als 10 %.
- 3) Unreife rote Blutkörperchen (Normo- und Erythroblasten) oft vermehrt im Verhältnis zu leukocyitärer Unreife.
- 4) Thromboeyten gewöhnlich normal oder vermehrt, können jedoch mässig vermindert sein.
- 5) Anämie wechselnden Grades bei verschiedenen ursächlichen Momenten.

*Echte Leukose.*

- 1) Atypische Leukocyten, besonders die unreifen.
- 2) Myeloblasten können zahlreich sein, bis 99 + %.
- 3) Unreife rote Blutkörperchen selten im Verhältnis zu leukocyitärer Unreife vermehrt.
- 4) Thromboeytenzahl vermindert, oft in hohem Grade, nur bei chronischer Myelose kann sie erhöht sein.
- 5) Kontinuierlich bis zu extremer Stärke fortschreitende Anämie.

Diese vergleichende Aufstellung der wichtigsten Trennungsmerkmale zwischen leukämoidem Blutbild und echtem leukämischen Blutbild darf natürlich keineswegs als Postulat aufgefasst werden, sondern nur als Arbeitsschema. So wissen wir z. B., dass Thrombopenie bei leukämoiden Zuständen auftreten kann. Wir wissen ja auch, u. a. durch Befunde von MOESCHLIN und ROHR, dass der Gehalt an unreifen Zellen im Blut bei Leukose unter gewissen Verhältnissen ein geringer sein kann.

Ein klinisches Symptom, das bisweilen beachtet zu werden verdient, hat PEARCE (1936) angegeben: Bei Fällen von Sepsis mit leukämoidem Blutbild ist es oft sehr wichtig, den Grad der Toxizität zu beachten. Toxische Erscheinungen treten nämlich u. a. bei Sepsis leicht in den Vordergrund, während

sie bei Leukose zurücktreten (der Leukosekranke „has a clear expression“). Wenn sich eine Leukose mit akuten Infektionen kompliziert, fällt indessen auch dieses Unterscheidungsmerkmal fort, da in solchen Fällen auch toxische Erscheinungen auftreten können.

## 8. Zusammenfassung.

1) Bei Leukose ist die Differentialdiagnose oft sehr schwierig. Bei mehreren Krankheitszuständen machen sich oft sog. „leukämoide Reaktionen“ mit Symptomen wie bei Leukosen sowohl klinisch und hämatologisch als auch pathologisch-anatomisch gewissermassen geltend.

2) Beschreibungen *leukämoider Reaktionen (L.R.)* bei akuten Infektionskrankheiten:

a) 2 Fälle von *Mononucleosis infectiosa*. Der eine davon begann unter Erscheinungen, die bedenklich einer akuten Leukose gleich sahen: Blutbild wie bei lymphatischer Leukose; klinisch multiple Lymphknotenschwellungen, palpable Milz, Purpura und Blässe. Der Patient wurde jedoch gesund — Der zweite Fall gestaltete sich von vornherein gutartig; das klinische Bild war durch Lymphknotenschwellungen beherrscht; hämatologisch sah man eine ziemlich bald vorübergehende Lymphocytose und Monocytose; das Myelogramm hatte ein normales Aussehen; PAUL-BUNNELsche (HANGANAZIU-DEICHERsche) Reaktion positiv; günstige Prognose.

b) 3 Fälle von „*infektiöser Lymphocytose*“ bei banalen Infektionen von Säuglingen. Der Lymphocytengehalt überstieg 90 %, im Myelogramm (zweier Fälle) etwa 60 % Lymphocyten; PAUL-BUNNEL-Probe (in 2 Fällen gemacht) neg.; günstige Prognose.

c) 1 Fall von *Pertussis* (?) mit Lymphocytose, 65,5 %, und Leukocytose, 121 100 pro cmm; günstige Prognose.

d) L. R. bei verschiedenen anderen akuten Infektionskrankheiten: *Morbilli*, *Varicellae*, *Poliomyelitis*. Das Material des Verfassers enthält 8 Fälle mit *Varicellae*, deren Blutstatus während des Exanthemstadiums verfolgt worden ist; sie zeigen keine bemerkenswerten Blutbilder.



3) L. R. bei *chronischen Infektionskrankheiten* sind bisweilen beschrieben worden. Besonders bei *Tuberkulose*, wo man vor allem im Endstadium ein hämatologisches und auch klinisches Bild sehen kann, das in vieler Beziehung der myeloischen Leukose gleicht; auch sind Tuberkulosefälle beschrieben worden, die lymphatische Leukose vortäuschen. Aus dem eigenen Material erwähnt der Verfasser kurz einen Fall, bei dem die Diagnose zwischen Miliartuberkulose und lymphatischer Leukose schwankte. — L. R. sind auch bei *Lues*, *Lymphogranulomato*se und *chronischen Osteoarthritis* beobachtet worden. Der Verfasser erwähnt beiläufig einen Fall des eigenen Materials, bei dem die Diagnose zwischen akuter Leukose und chronisierender Osteoarthritis (oder Morbus Still?) schwankte.

4) L. R. bei *malignen Tumoren* sind im Kindesalter selten, bei Erwachsenen, besonders bei Greisen, aber ziemlich häufig beschrieben worden; oft handelt es sich hier sicherlich nicht einmal um L. R. bei maligner Geschwulst, sondern um einen Konnex zwischen maligner Geschwulst und Leukose (ENGELBRETH-HOLM).

5) L. R. bei *anämischen Zuständen*.

Gewisse anämische Zustände vom Typus der *aplastischen Anämie* — „*symptomatische Aleukie*“ (GROSSER), „*Panhämostophtis*“ (STODTMEISTER und BÜCHMANN) und vielleicht bisweilen auch *Agranulocytose* im Sinne von W. SCHULTZ u. a. — können dann grosse Ähnlichkeit besonders mit aleukämischen Leukosen aufweisen. Der Verfasser beschreibt zwei Fälle: der eine Fall zeigt 2 Fieberschübe von je etwa 2 Wochen Dauer und mit einem symptomfreien Intervall von etwa 4 Mon.; die Erkrankung steht offenbar mit einer einfachen Halsinfektion in Zusammenhang, wobei ein krisenhafter Sturz des Zellengehaltes des Blutes (rote und weisse Blutkörperchen, Thrombocyten) erfolgt; bei dem zweiten Krankheitsschub findet man einen Hodentumor, der bei bioptischer Untersuchung das Bild einer leukotischen Infiltration oder eines Lymphosarkoms zeigt; die postmortale Untersuchung kann nichts entdecken, was auf Leukose hindeutete, eher sprechen die Befunde für Sepsis. Der Fall ist sowohl ätiologisch als pathogenetisch dunkel.

Der zweite Fall betrifft einen 8jährigen Knaben, der 8—9 Monate lang das Bild einer aplastischen Anämie oder vielleicht richtiger „Panhämyocytopenie“ im Sinne STODTMEISTERS und BÜCHMANNS zeigt; erst im Endstadium der Krankheit entwickelt sich ein Bild, das in jeder Beziehung — klinisch, hämatologisch und histologisch — dem der Myeloblastenleukose entspricht. Es fragt sich hier, ob eine Leukose mit langdauerndem aplastischem Vorstadium vorgelegen hat, oder eine aplastische Blutkrankheit unbekannter Genese mit leukämoidem Endstadium; das Krankheitsbild im Endstadium unterscheidet sich jedoch nicht im geringsten von einer Leukose, weshalb die Diagnose hier sicher sein dürfte.

Der Verfasser nennt andere Anämien, die mit L. R. einhergehen können: *A. perniciosa* (im Kindesalter selten) kann hämatologisch im Anfangsstadium der Remissionsperiode einer myeloischen Leukose gleichen; „*A. pseudoleucaemica infantum*“ (JAKSCH-HAYEM) und *A. gravis neonatorum* können ebenfalls an Leukosen erinnern.

6) L. R. bei Vergiftungen mit verschiedenen chemischen Stoffen (Quecksilber, Sulfanilamid, Senfgas usw.) sind bisweilen in der Literatur beschrieben worden.

7) Schliesslich werden L. R. im *Endstadium von Krankheiten* beschrieben; die Beschreibung wird durch einen Fall beleuchtet, bei dem die im agonalen Stadium entnommene Blutprobe annähernd 50 000 weisse Blutkörperchen enthielt, die eine starke Linksverschiebung mit unreifen weissen Blutkörperchen aller Evolutionsstadien (sogar Myeloblasten) zeigten; das Tibiapunktat zeigte keine besonders charakteristischen Veränderungen.

## X.

**Allgemeine Zusammenfassung.**

Da am Ende jedes Kapitels eine Zusammenfassung gegeben ist, soll hier nur ein ganz summarischer Rückblick auf den Inhalt der vorliegenden Arbeit geworfen werden.

Die Leukoseforschung hat noch zahlreiche Probleme zu lösen, und zwar sowohl klinischer und hämatologischer als auch pathologischer und experimenteller Art. Nach Ansicht der meisten neueren Autoren sind die Leukosen Neoplasien, und offenbar kann man den nicht unbegründeten Verdacht hegen, dass es eine individuelle Disposition für Leukose gibt; man darf vermuten, dass gewisse Insulte die Krankheitsanlage zur Auslösung bringen können.

Das Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit richtet sich auf das *klinische Bild der Leukosen vom pädiatrischen Gesichtspunkt*. Die wichtigsten Ergebnisse der Materialanalyse seien hier aufgeführt.

In meinem Material machen die lymphatischen Leukosen etwa zwei Drittel und die myeloischen etwa ein Drittel aus. Nur 1 Fall von Monocytenleukose findet sich unter den Fällen des Materials. Teilt man die Leukosen nach der Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen ein, so findet man aleukämische Formen bei etwa der Hälfte der lymphatischen und etwa einem Fünftel der myeloischen. Leukosen im Kindesalter sind nicht besonders häufig; in einer gewöhnlichen Krankenhausklientel machen sie etwa 2,5 ‰ der Fälle aus. Kinder jeden Alters können Leukose bekommen (es sind sogar Fälle von kongenitaler Leukose beschrieben); die höchste Frequenz der lymphatischen Leukosen ist in den 5 ersten Lebensjahren zu verzeichnen, während die myeloischen Leukosen sich gleichmässiger über alle Altersgruppen verteilen. In meinem Material ist die Verteilung auf Knaben und Mädchen hinsichtlich der Morbidität gleich (zum Unterschied von der höheren Frequenz der Knaben in den meisten Zusammenstellungen). Die Krankheit führt bei etwa 80 % der lymphatischen und bei annähernd

50 % der myeloischen Leukosen im Laufe von 4 Monaten zum Tode; die längste Dauer war bei meinen Fällen 11 Mon. bei lymphatischer und reichlich 3 Jahre bei myeloischer Leukose.

Der Krankheitsbeginn kennzeichnet sich vor allem durch Müdigkeit, Blässe, Appetitlosigkeit und Abmagerung. Lymphknotenvergrößerungen haben die Kinder in etwa 25 % der Fälle von lymphatischer und in etwa 10 % der myeloischen Leukosen zum Arzt geführt. Die Blässe ist durch eine plötzlich einsetzende Anämie bedingt; Blässe und Anämie fehlen initial bei nur wenigen Fällen (in meinem Material 15 %); in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit fehlen dagegen Anämie und Blässe nie. Ein wichtiges Symptom sind Blutungen (gewöhnlich in Form von Petechien, Sugillationen, Ecchymosen und Epistaxis). Die lymphatischen Leukosen zeigen bei Kindern eine Blutungstendenz, die stärker zu sein scheint als bei den myeloischen Formen; beim Eintritt ins Krankenhaus verzeichnet man Blutungen bei den lymphatischen Leukosen in etwa zwei Drittel der Fälle, bei den myeloischen in einem Drittel bis der Hälfte; die Blutungstendenz manifestiert sich dann in immer grösserer Frequenz. Das wichtigste pathologisch-anatomische Korrelat der Blutungen ist zweifellos Gefässbrüchigkeit, die vermutlich toxisch bedingt ist; die Blutungstendenz gibt sich auch durch protrahierte Blutungen bei traumatischen Läsionen zu erkennen. Die Gefässbrüchigkeit lässt sich mit der Kapillarresistenzprobe nachweisen, die schwer zu stillenden Blutungen durch Bestimmung der Blutungsdauer. Die Mängel des Koagulationsmechanismus kommen *vielleicht* in schlechter Koagelretraktion zum Ausdruck, dagegen kaum in verlängerter Koagulationszeit. Die Korrelation zwischen Thrombocytengehalt und Blutungstendenz ist nicht beständig: bisweilen sieht man eine ausgeprägte Blutungstendenz bei normaler Thrombocytenzahl, in anderen Fällen keine Blutungen bei sehr niedriger Thrombocytenzahl. Die Prothrombinzeit ist nicht verlängert.

Lymphknotenvergrößerungen gehören vor allem zum Bilde der lymphatischen Leukosen, fehlen aber auch bei den myeloischen nicht. In der Regel ist die Lymphknotenvergrösse-

rung nicht besonders hochgradig. Histologisch untersuchte Lymphknoten zeigen gewöhnlich, doch nicht immer das spezifische Bild der Leukose. Von Interesse ist, dass Schwellung der mediastinalen Lymphknoten sowie Thymusvergrößerung bisweilen röntgenologisch nachweisbar sind. Besonders bei den sehr schnell verlaufenden Fällen können Lymphknotenvergrößerungen nicht nachgewiesen werden.

Leber- und Milzvergrößerung fehlen selten; doch muss man sich darüber klar sein, dass man das Symptom nicht bei allen Leukosen erwarten darf.

Die Nieren sind zwar meistens der Sitz leukotischer Infiltration, geben aber selten Anlass zu klinischen Symptomen; bisweilen palpiert man jedoch die vergrößerten Nieren; die pathologischen Harnbefunde (Albumin, rote und weisse Blutkörperchen, Zylinder), die bei 15—20 % der Fälle erhoben werden, sind wahrscheinlich nicht immer direkt durch die Niereninfiltrate bedingt, sondern eher durch Blutungen seitens der Schleimhäute der Harnwege oder in einem Teil der Fälle vielleicht durch komplizierende Nephritis oder Cystopyelitis.

Nach der Literatur bestehen bisweilen Symptome seitens der Genitalorgane: Priapismus, Hoden- und Ovarialinfiltrate; unter den Fällen meines Materials wurden keine solchen Symptome festgestellt.

Auch verschiedene andere Organe können von dem leukotischen Prozess in Mitleidenschaft gezogen werden: ophthalmologisch findet man gewöhnlich retinitische Veränderungen, die stark an Retinitis albuminurica erinnern; Speichel- und Trüendrüsen sind bisweilen infiltriert und geschwollen (Mikulicz' Syndrom); neurologisch kommen mehrere Symptome vor, gewöhnlich infolge von Hämorrhagien im Zentralnervensystem, doch auch infolge von Infiltraten in oder nahe dem Gehirn und Rückenmark; die Symptome wechseln je nach den Veränderungen (Meningitissymptome, Hemiplegie, Lethargie, Kraniálnervenlähmungen usw.); Zoster wird bisweilen als Symptom bei Leukose genannt; spezifische Hautveränderungen bei Leukose sind vereinzelte oder multiple grössere oder kleinere Infiltrate in der Subcutis, die dann und wann nekrotisierend

sein können; ferner kommen Skelettveränderungen verschiedener Art vor, und zwar teils Destruktionsherde, die oft so klein sind, dass der Knochen (gewöhnlich die Spongiosa) ein wurmstichiges Aussehen bekommt, bisweilen aber auch grosse Herde (die evtl. zu Infraktionen und Spontanfrakturen führen); teils auch Proliferationen mit parostealem Wachstum; teils bisweilen sklerosierende und recht oft rarefizierende Veränderungen mit Aufhellungszonen in den Metaphysen; auch Herz und Lungen zeigen bisweilen spezifisch leukotische Infiltrate, ebenso der Darmkanal; man dürfte kaum ein Organ angeben können, das nicht in einen leukotischen Prozess hineingezogen werden kann.

Die Temperaturkurve ist bei kindlicher Leukose sehr uncharakteristisch; zwar tritt in manchen Fällen periodisches Fieber auf, doch zeigt es nicht die gleiche Regelmässigkeit, wie man sie bei Erwachsenen sehen kann; der Verlauf des Fiebers erinnert am ehesten an das sprunghafte septische Fieber.

Der Grundumsatz ist oft leicht erhöht, etwa  $+40-50\%$ .

Familiäre Anhäufung von Leukosefällen ist beschrieben; von besonderem Interesse sind einige bekannte Fälle, wo Zwillinge gleichzeitig an Leukose erkrankten. Die Erfahrungen in bezug auf diese familiär auftretenden Leukosen sind noch zu lückenhaft, um bestimmte Schlüsse über den Erbgang zu ermöglichen; bei den allermeisten Fällen von Leukose ist keine Heredität nachzuweisen.

Bisweilen sieht man Leukosen mit sehr atypischem Verlauf; das Blutbild kann ganz uncharakteristisch sein; häufig entwickelt sich das typische Bild erst nach einer langen aplastischen Vorstufe; nicht ganz selten ist es äusserst schwierig zu entscheiden, ob es sich um Leukose oder Retikuloze handelt; die Grenze zwischen diesen beiden Krankheitsformen scheint bisweilen im Fluss zu sein; dies hat zu lebhaften Debatten über etwaige Verwandtschaft zwischen Leukose und Retikuloze Anlass gegeben; manche Forscher machen geltend, wenigstens die Monocytenleukosen seien retikuloendothelialen Ursprungs.

Sog. leukämoide Reaktion (L. R.) bereiten oft grosse differentialdiagnostische Schwierigkeiten. L. R. kann man bei mannigfachen Krankheitszuständen sehen, so bei banalen Infektionen, epidemischen Krankheiten, chronischen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lues u. a.), bei malignen Geschwülsten, bei verschiedenen Anämien, Vergiftungen, im Endstadium mancher Krankheiten usw. Die Ähnlichkeit zwischen diesen Reaktionen und Leukose kann sowohl das klinische als das hämatologische Bild betreffen, und sogar die pathologisch-anatomische Differentialdiagnose kann bisweilen schwierig sein.

Die L. R. sind von grosser Bedeutung, denn ihr Vorkommen macht u. a. eine sorgfältige Behandlung, die über rein palliative Ziele hinausgeht, bei jedem Fall von Leukose erforderlich (besonders bei akuter Leukose, die im Kindesalter absolut vorherrscht), da die letztere Diagnose schwer zu stellen ist und in erster Linie Verwechslungen mit L. R. in Frage kommen, deren Prognose günstiger ist als die 100prozentig schlechte Prognose der Leukosen.

## Schrifttum.

- ABT, A., & DENENHOLTZ, E.: Letterer-Siwe's Disease. *Am. J. Dis. Child.* **51**: 499, 1936.
- ADLERCREUTZ, H., & BERGENDAL, A.: Ett fall av myelos med säregna lungförändringar hos barn. (Schwed.)  
Ein Fall von Myelose mit eigentüml. Lungenveränderungen bei einem Kinde. *Nord. med.*, Bd. **16**, Nr. 43: 2971, 1942.
- AGGELER, P. M., & LUCIA, S. P.: Relation between prothrombin concentration and retraction of the blood clot. *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.* **42**: 599, 1939.
- AHLBERG, P. G., & NORDENSON, N. G.: Akute Myelose und Agranulocytose. *Folia haemat.* **60**: 258, 1938.
- AHLSTRÖM, C. G.: Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelsarkoms und lymphatischer Leukämie. *Virch. Arch.* **301**: 49, 1938.  
— Vom Retikelsarkom zur Retikulose. *Beitr. path. Anat.* **106**: 54, 1941.
- ALBERS-SCHÖNBERG: *Münch. Med. Wschr.*, 1904 (zit. nach SCHULTEN, 1939).
- ALDUNATE, R.: Acute Leukemia in Children. *Rev. chilena de pediat.* **9**: 657, 1938. (Ref.)
- ALLISON, R. G.: Bone findings in chloroma. *Radiology* **3**: 388, 1924.
- AMITRANO, L.: Contributo alla conoscenza del chloroma. *Pediatrics* **49**: 544, 1941.
- ANAGNOSTU, J. L.: Beitr. z. Studium d. systematisch. Osteosklerosen (Knochenmarksklerose mit leukämoidem Blutbilde). *Folia haemat.* **50**: 70, 1933.
- ANDREOLI, G., & Fourest, E.: Leucémie aiguë à monocytes. *Bull. Soc. pédiat. de Paris*, **31**: 351, 1933.
- APITZ, K.: Allgem. Pathologie d. menschl. Leukämien. *Ergebn. d. allg. Path.* **35**: 1, 1940.  
— Die Leukämien als Neubildungen. *Virch. Arch.* **299**: 1, 1937.  
— Die neoplastische Natur d. menschl. Leukämien. *Med. Welt*, **14**: 85, 1940.  
— Über eine leukämische Lymphoreticulose. *Virch. Arch.* **304**: 65, 1939.  
— Über Knochenveränderungen b. Leukämie. *Virch. Arch.* **302**, H. 2/3, 1938.



- ARNETH, J., *Qualitative Blutlehre und Blutkrankheiten*. Lpz. 1942.
- Über d. qualitativen Blutbefund bei d. chron. aleuk. leukäm.-lymphat. Reaktion (Leukämie) ohne Organvergrößerungen. *Folia haemat.* **64**: 97, 1940.
- ASCHKENAZY, A.: Quelques données nouvelles sur le métabolisme basal dans les maladies du sang et de la rate. *Sang* **14**: 77, 1940.
- ASKANAZY, M.: Leukämie und Tumoren. *Schweiz. med. Wschr.* **21**: 1 u. 29, 1940.
- Personal Researches on the Nature of Chloromata. *Internat. Clin.* **1**: 67, 1917.
- ASKANAZY, S.: Ueber die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jones'schen Körpers durch den Harn. *Deutsch. Arch. klin. Med.* **68**: 34, 1900.
- ASK-UPMARK, E.: On Periodic Fever. *Sthm* 1938. *Svenska läk.-sällsk. handl.* **64**, 1938.
- ATLEE, J., Jr.: zit. nach KRUMBHAAR & KUSTER: The Reticulo-Endothelial System (Unclassifiable Diseases), Nelson New Loose Leaf Med., 55: 471.
- AVINIER: A case of acute leukemia in an infant with unusual ocular and nervous symptoms (Ref.) *Ann. d'ocul.* **162**: 203, 1925.
- BAAR, H., & Stransky, E.: *Die klin. Hämatologie d. Kindesalters*. Lpz. & Wien 1928.
- BACKMAN, C. S.: Atypisk tuberkulos. Två fall av ostig tuberkulos i det lymfatiska och hämatopoetiska systemet. (Schwed.) (Atypische Tuberkulose. 2 Fälle v. käsig. Tbc im lymph. u. hämatopoet. System.) *Nord. med.* **10**: 1639, 1941.
- BAKALOS, D., & THADDEA, S.: Über Monocytenleukämie. *Folia haemat.* **64**: 70, 1940.
- BANTI: Die Leukämien. *Zieglers Zbl.* 1904, S. 1.
- BARCHASCH, P. A.: Zur Klinik d. akut. u. chron. Leukämien. *Folia haemat.* **35**: 229, 1928.
- BARD: (zit. n. ASKANAZY): *Schweiz. med. Wschr.* **21**: 1 u. 29, 1940.
- BASS, M. H.: Eosinophilic Leukemia. *Am. J. dis. Child.* **41**: 1394, 1931.
- BATY, J., & VOGT, E.: Bone Changes of Leukemia in Children. *Am. J. Roentgenol.* **34**: 310, 1935.
- BAUER, R., & VOGT, A.: *Ergebn. u. Probleme d. Leukämiebehandl. m. Rtg-strahlen. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.* **61**: 586, 1942.
- BENJAMIN, B., & WARD, S. M.: Leukocytic Response to Measles. *Am. J. Dis. Child.* **44**: 921, 1932.
- BENJAMIN, E., & SLUKA, E.: Das Chlorom. *Jahrb. Kinderh.*, **65**: 87, 1907.
- Zur Leukämie im Kindesalter. *Jahrb. Kinderh.* **65**: 253, 1907.
- BERNSTEIN, A.: The diagnostic importance of the heterophile antibody test in leukemia. *J. clin. investigation* **13**: 685, 1934.

- BICHEL, J.: Lymphatic leukosis influenced by carcinoma of the stomach. *Folia haemat.* **64**: 91, 1940.
- Myeloblasten bei Tuberkulose. *Folia haemat.* **66**/2: 153, 1942.
- BICKEL, L.: Verhältnis zwischen akut. aplast. Anämie, akut. aleuk. Leukämie und Agranulocytosis. *Wien. klin. Wschr.*, **42**: 1186, 1929.
- BIERMER: (zit. nach JELKE): *Act. Pæd.* Vol. XXVII, 1939.
- BIESIADDECKI: Leukämische Tumoren der Haut und des Darmes mit einigen Bemerkungen über den leukämischen Process selbst. *Med. Jahrbücher, Wien* **3**: 233, 1876.
- BIGLER, J., & HARLAMBLE, J.: Sulfanilamide and related compounds. *Am. J. Dis. Child.* **57**: 1123, 1939.
- BJÖRKMAN, STIG: Om njurfunktionen i några leukämifall (Schwed.) Über die Nierenfunktion in einigen Leukämiefällen. *Svenska Läk.-tidning*. 1930: 1396.
- BOSSERT, O.: Erkrankungen d. Leber. *Handb. d. Kinderheilk. v. Pfaundler und Schlossmann* **3**: 475, 1931.
- BRAID, FR.: Anaemia with leukocytosis and high presentage of eosinophils? Syphilitic pseudoleukemia? Eosinophilic leukemia? *Proc. Roy. Soc. Med.* **26**: 1541, 1933.
- BRANDBERG, O.: Zur Kenntnis d. Skelettveränderungen b. kindl. akut. Leukose. *Acta Pædiat.* **30**/II, 1942.
- BRANNAN, D.: Chloroma. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **38**: 189, 1926.
- BROWN, W. L.: Radium in Treatment of Leukemia. *Am. J. Roentgenol.* **19**: 15, 1928.
- BRUIN, M. DE: Chronische lymphatische Leukämie im Kindesalter. *Folia haemat.* **48**: 433, 1932.
- BÜNGELER, W.: Kongen. Leukämie. *Frankfurt. Zschr. f. Pathol.* **41**: 257, 1931.
- BUSCH, K. F. B.: Atypische Leukose eines 4jähr. Kindes. (Schwed.) *Nord. med.* 1939: 3299.
- CASTELLE-ROTHER, A.: Erhöhung der relativen Lymphocytenwerte beim Gesunden und Kranken als periodische Erscheinung. *Folia haemat.* **65**: 239, 1941.
- CISI, C.: Acute leukemia in a little girl. (Ref.) *Pathologica* **25**: 474, 1933.
- CONE, S. M.: Leukemia — A Sarcoma; Bone evidence of two cases. *Arch. Surg.* **14**: 542, 1927.
- COOKE, J. V.: A clinical method for the study of the proteolytic leukocytic enzyme in leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **42**: 696, 1931.
- Acute leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **43**: 263, 1932.
- Experimental therapy of acute leukemia with extract of bone marrow. *J. Pediat.* **13**: 651, 1938.
- Mediastinal tumor in acute leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **44**: 1153, 1932.
- COOKE, W. E.: An unusual case of lymph. leukemia. *Brit. M. J.* 1933: 698.

- COURT, D., & EDWARD, D. G. ff.: Monocytic leukemia in childhood. Arch. Dis. Childhood **14**: 231, 1939.
- COWIE, D. M., & MAGEE, M. C.: Studies on lipoids and lipid diseases. Am. J. Dis. Child. **49**: 884, 1935.
- CUSTER, R. P., & CROCKER, W. J.: The myeloleukemoid blood picture associated with tuberculosis. Folia haemat. **46**: 359, 1932.
- DAHLBERG, G.: Statistical methods for medic. and biol. students. Lond. 1940.
- DAMESHEK, W., SAVITZ, H., ARBOR, B.: Chron. lymph. leukemia in twin brothers. J. A. M. A. **92**: 14: 1348, 1929.
- DEBRÉ, R., LAMY, M., & BUSSON, A.: Un cas de leucémie lymphatique à forme splénique chez un enfant de quinze ans. Arch. de méd. d. enf. **34**: 607, 1931.
- DEUTSCH, W.: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der lymphat. Leukämie. Mschr. Kinderh. **51**: 280, 1931.
- DOAN, CH. A., & WISEMAN, B. K.: The monocyte, monocytosis and monocytic leukosis. A klin. and pathol. study. Ann. Int. Med. **8**: 383, 1934.
- DOBBERSTEIN, J., & SEIFRIED, O.: Leukosen der Haustiere. XIII. internat. tierärztl. Kongress Zürich-Interlaken, 1938, H. 7, III. Sekt. S. 31.
- DOWNWEY & JONES: (zit. n. NORDENSON): Arch. Pathol. Microbiol. Scand. **15**: 362, 1938.
- DUKE: Arch. int. Med. **10**: 445, 1912 (zit. nach SCHULTEN, 1939).
- DUBINSKAJA, B. und BAKALTSCHUK, M.: Zur Frage über die Monocyten-leukämie. Folia haemat. **50**: 97, 1933.
- EBSTEIN, W.: Die Pathologie und Therapie der Leukämie. Stuttgart, 1909.
- EHRlich, P.: Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
- ELGHAMMER, H. W.: Leukemia. Am. J. Dis. Child. **31**: 442, 1926.
- ELIOT, C.: Origin of phagocytic cells in rabbit. Bull. Johns Hopkins Hosp. **30**: 149, 1926.
- ELLERMANN, V., & BANG, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Zbl. Bakt. **46**: 4, 595, 1908.
- ÉMILE-WEIL, P.: Myélose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. Contribution à l'étude du syndrome de Fanconi. Sang **12**: 369, 1938.
- ENGELBRETH-HOLM, J.: An die Jahreszeit gebundene Schwankungen im Vorkommen akuter Leukose. Klin. Wschr. **14**: 1677, 1935.
- Beschleunigung d. Lymphosarkomatosentwicklung bei Mäusen. Folia haemat., **63**: 319, 1940.
- Ergebn. d. Leukoseforschung d. letzt. Jahre. Ergebn. Inn. Med. u. Kinderh. **56**: 267, 1939.

- ENGELBRETH-HOLM, J.: Leukämie und sonstige maligne Geschwulst bei ein und demselben Patienten. (Dänisch.) Nord. med. (Hospit. talstid.) **9**: 791, 1941.
- Übersicht über die Leukoseforsch. d. letzt. Jahre. Klin. Wschr., Jahr. **17**: 29: 993, 1938.
- ENGELBRETH-HOLM, J., & ROTHE MEYER, A.: On the connection between erythroblastosis (haemocytoblastosis), myelosis and sarcoma in chicken. Acta Path. Scand. **12**: 352, 1935.
- Variations in the percentage of takes in 3 strains of chicken leukemia. Acta Path. Scand. **12**: 366, 1935.
- ERB, I. H.: Bonechanges in Leukemia. Pathology. Arch. Dis. Childhood. **9**: 319, 1934.
- ERCKLENTZ, B. W.: Leukämoide Reaktion bei Leberremission einer Anaemia perniciosa. Folia haemat. **53**: 382, 1935.
- ESP, E.: Chronic aleukemic myeloid leukemia in a boy eight years. Acta Paediat. **9**: 89, 1929.
- FABIAN, E.: Über die diffus infiltrierende Form der Leukämie und des Lymphosarkoms. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. **53**: 491, 1912.
- FEER, E.: Zur Kenntnis der Chloroleukämien im Kindesalter. Jahrb. Kinderh. **116**: 155, 1927.
- FERRATA, A.: Le Emopatie. Milano 1933.
- FERRATA, A., & PAPPENHEIM, A.: Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Folia haemat. **10**: 78, 1910.
- FIECHTER, N.: Hypoprothrombinämie und hämorrhagische Diathese des Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Vitamin K. Mschr. Geburtsh. u. Gynäk. **111**: 1, 1940.
- FIESCHI, A.: Semiologie des Knochenmarks. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh. **59**: 382, 1940.
- FIESCHI, A., & KIENLE, FR.: Über Röntgenstrahlenwirkungen auf die Milz bei myeloischer Leukämie. Zschr. exper. Med. **108**: 22, 1940.
- FISSINGER und MARIE: zit. nach LINDBOM.
- FLEISCHACKER, H.: Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des Knochenmarkes. Ergebn. inn. Med. u. Kinderh. **60**: 508, 1941.
- FORCONI, A., & CARERE-COMES, O.: Leucemie e Tumori. Haematologica **22**: 187, 1940.
- FORKNER, C. E.: Leukemia. Nelson New Loose Leaf Med. **4**: 67.
- FRAENKEL, A.: Ueb. ac. Leukäm. Deutsch. med. Wschr. **21**: 639, 1895.
- FRIEDREICH, N.: Ein neuer Fall von Leukämie. Virch. Arch. f. path. Anat. **12**: 37, 1857.
- FRIES, M. E.: Symptomatic thrombocytopenic purpura complicating leukopenic medullary lymphatic leukemia. Arch. Pediat. **47**: 69, 1930.

- GAMBRASSI, A. C., & VARELA, M. E.: Subakute myeloid leukemia in an infant. (Ref.) Arch. Argent. de pediat. **8**: 1139, 1937.
- GAUTIER, P., & THEVENOD, A.: Acute lymphatic leukemia in infants Nourrisson, **12**: 1, 1924.
- GEFFERTH, K.: Über Aufhellungszonen in den langen Röhrenknochen bei kindlicher Leukämie. Arch. Kinderh. **122**: 94, 1941.
- GELDERMAN, C. J.: Atyp. chron. leuc. w. manifestations of an apparently inflammatory character. (Ref.) Nederl. tijdschr. geneesk. **76**: 1593, 1932.
- GIBLIN, J.: A case of myelogenous leukemia occurring in an infant five weeks old. Arch. pediat. **50**: 622, 1933.
- GILES, R. G.: Rtg'sche Skelettverändr. (zit. nach SNELLING and BROWN, 1935). Radiology **17**: 665, 764, 1931.
- GINGOLD, M. N.: Un nouveau moyen de diagnostic différentiel des leukémies et de réaction leukémoides. Sang **13**: 920, 1940.
- GITTINS, R.: Anaemia in childhood: part VIII. Leukemia (Leucosis) in children. Arch. Dis. Childhood **8**: 291, 1933.
- GLANZMANN, E.: Die reine Agranulocytose (Typus Schultz) im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. 1941: II: 1386.
- Physiologie d. Leukocyten nach d. Arbeiten v. 1929—1940. Ergebn. Physiol. **44**: 473, 1941.
- GOLDBACH, L. J.: Arch. Ophth. **10**: 808, 1933 (zit. nach FORKNER).
- GOLDMAN, D.: Chickenpox with bloodpicture simulating that in leukemia. Am. J. Dis. Child. **40**: 1282, 1930.
- GORDON, M. B., & LITVAK, A. M.: Differential diagnosis between diphtheria and oral lesions of blood dyscrasias. M. J. & M. Rec. **1310**: 35 and 74, 1930.
- GOTTRON, H.: Zur Leukämie der Haut. Med. Klin. **33**: 373 u. 404, 1937.
- GREER, D.: Reaktion to transfusions of blood in a case of myelogenous leukemia. Am. J. Dis. Child. **41**: 987, 1931.
- GROSSER, R.: Beitrag zur Pathogenese der „akuten Leukämien“. Zschr. Kinderh. **51**: 294, 1931.
- GUGLIEMO, G. DI: Un caso di eritroleucemia. Fol. med. (Napoli) 1917.
- GYÖRGY: Leukämie. Lehrb. Kinderheilk. v. DEGKWITZ m. fl. Berl. 1933.
- GÖTHGEN, K.: Plasmocytoma pelvis (solitär myelom?). (Dänisch.) Nord. med. **8**: 2333, 1940.
- GÖTTSCHE, O.: Über Keuchhusten. Kinderärztl. Praxis **12**: 173, 1941.
- HAAN, J. DE und HOEKSTRA, R. A.: Versuche über die Herkunft und die Deutung des Kupfferschens Systems d. Leber. Arch. exp. Zellforsch. **5**: 35, 1928.
- HALBERTSMA, T.J.: Über Gelenkerscheinungen bei Leukämie. Mschr. Kindergeneesk. **9**: 307, 1940.
- HALLÉ, J., & GARNIER, P.: Leucémie aiguë à form de purpura fulminans. Bull. Soc. de pédiat. de Paris **28**: 135, 1930.

- HANNEMA, L. S.: Ein Fall von aleukämischer Myelose mit dem klinischen Bilde von Morbus Mikulicz. *Folia haemat.* **32**: 116, 1926.
- HAWKSLEY, J. C.: Lymphocytic leukemia causing pontile hemorrhage. *Arch. Dis. Childhood* **7**: 29, 1932.
- HEAD, H., & CAMPBELL, A. W.: The pathology of herpes zoster. *Brain* **23**: 353, 1940.
- HECK, FR. J., & HALL, B. E.: Leukemoid reactions. *J. A. M. A.* **112**: 95, 1939.
- HELLMAN, T.: Akute Bluterkrankungen des myeloiden Systems. *Verh. deutsch. Ges. inn. Med.* **47**: 164, 1935.
- HENNING, N., & KEILHACK, H.: Die Ergebnisse der Sternalpunktion. *Ergeb. inn. Med. u. Kinderh.* **56**: 372, 1939.
- HERXHEIMER, G.: *Grundl. d. Pathol. Anat.*, Münch. & Wiesbaden 1922, S. 217.
- HEUCK, G.: Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. *Virch. Arch.* **78**: 475, 1879.
- HICKEN, N. F., & ELDREDGE, R. B.: Acute myelogenous leukemia complicated by noma and acute streptococcal dermatitis. *Am. J. Dis. Child.* **50**: 1455, 1935.
- HILL, J. M., & DUNCAN, C. N.: Leukemoid Reaktionen. *Am. J. M. Sc.* **201**: 847, 1941.
- HIRSCHBERGER, C.: Diagnostic difficulties in leukemia. *Ann. paediat.* **153**: 43, 1939.
- HIRSCHSLAFF: Über Leukämie. *Deutsch. Arch. klin. Med.* **62**, 1898—99. —, Über Leukämie. *Deutsch. med. Wschr. Jahrg.* 1898, S. 162.
- HITTMAIR, A.: Die Monocytenleukämie und die leukämischen Reticulo-endotheliosen. *Folia haemat.* **66/I**: 1, 1942.
- HOLBROOK, A.: The blood picture in chickenpox. *Arch. Int. Med.* **68**: 294, 1941.
- HOOFT, C., & VERHOESTRAETE, L.: Diagnostische Schwierigkeiten bei Kinderleukämie. (Ref.) *Mscr. Kindergeneesk.* **9**: 279, 1940.
- HUBER, J., MAURICE LAMY & DREULLE: Deux cas de leucocytose extrême au cours de la coqueluche. *Sang* **14**: 487, 1941.
- HUBER, J., CAYLA & ANGELESCO: Leucémie aiguë avec hypertrophie de thymus chez un enfant de 8 ans. *Bull. Soc. de pédiat. de Paris* **31**: 105, 1933.
- HYLAND, C. M.: Lymphatic leukemia without leucocytosis. *Am. J. Dis. Child.* **39**: 59, 1930.
- HÖYER, K.: Akut lymfatisk leukose med cerebrale symptomer og thymushypertrofi. (Dänisch.)  
Akute lymphatische Leukose mit cerebralen Symptomen und Thymushypertrophie. *Nord. med. (Hospitalstid.)* **15**: 2393, 1942.
- JACOBSON, H. J.: An unusual case of monocytic leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **41**: 996, 1931.

- JAFFÉ, R. H.: Erythropoiesis in leukemia. *Folia haemat.* **49**: 51, 1933.
- JAGIC & KLIMA: Blutkrankheiten. Urban & Schwarzenberg 1934.
- JELKE, H.: Akute lymphatische Leukämie bei eineiigen Zwillingen. *Acta Paediat.* **27**: 87, 1939.
- JAENSCH, P. A.: Fall v. myel. Leuk. m. bilat. Stauungspapille. *Arch. Ophth.* **122**: 618, 1929.
- JOACHIM, H., & LOEWE, L.: Atypical acute myeloid leukemia with unusual pulmonary manifestations. *Am. J. M. Sc.* **174**: 215, 1927.
- JOHANN, ANNE-MARIA: Zur Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Hanganatziu-Deicherschen Reaktion beim Pfeifferschen Drüsensieber. *Zschr. Immunforsch.* **100**: 292, 1941.
- JOHANSSON, G. A., & WESTERGREN, A.: Fall von myeloischer Leukämie und sekundärer Tuberkulose. (Schwed.) *Nord. med.* **13**: 382, 1942.
- JUNGBLUTH, E.: Beitrag zur infektiösen Genese der akuten lymphatischen Leukämie. *M Schr. Kinderh.* **54**: 323, 1929.
- KARELITZ, S.: Unusual forms of periosteal elevation. *Am. J. Dis. child.* **33**: 394, 1927.
- KARSCHNER, R. G.: Leukemic blood picture with Roentgen changes in the bones. *California & West. Med.* **35**: 125, 1931. (Ref.)
- KATO, K.: Akute leukemia following lymphosarcoma. *Am. J. Dis. Child.* **44**: 476, 1932.
- KATZ, F.: Zoster bei Leukämie. *Arch. Dermat. u. Syph.* **164**: 561, 1932.
- KELSEY jr., WESTON, M., & ANDERSON, D. H.: Congenital leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **58**: 1268, 1939.
- KEMP, TAGE: Statistische Methoden in Medizin und Biologie. (Dänisch.) Copenh. 1942.
- KENNEDY, R. L. J.: Report of a case of acute lymphatic leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **39**: 232, 1930.
- KIZOULIS, C.: Acute leukemia with ulceronecrotic angina: report of a case. (Ref.) *Arch. de méd. d. enf.* **37**: 217, 1934.
- KLEMPERER, P.: The spleen in Hodgkins disease, lymphosarcomatosis and leukemia. *Am. J. M. Sc.* **188**: 593, 1934.
- KLERCKER, KJ. O. AF: Beitr. z. Kenntn. d. Morb. Gaucher. *Acta paediat.* **5**, **6**, 1927.
- KNEAL, E.: A case of lymphatic leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **33**: 541, 1927.
- KORNMAN, VERENA: Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen myeloischen Leukämie. *Zschr. Kinderh.* **56**: 440, 1934.
- KRESS, H. v.: Die Leukämien im Rahmen allgemein. pathol. Probleme. *Deutsch. Arch. klin. Med.* **176**: 359, 1934.
- KRUMBHAAR, E. B.: Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am. J. M. Sc.* **172**: 519, 1926.
- KRUMBHAAR, E. B., & CUSTER, R. P.: Dis. of ret.-endothel. system. *Nelson New Loose Leaf Med.* **4**: 45.

- KUGELMEIER, L. M.: Leukämoide Reaktionen bei Carcinom. *Folia haemat.* **53**: 370, 1935.
- KUSSURA-CHAIN, M. B.: Un cas de leucémie myélogène aleucémique avec des manifestations spécifiques dans la peau et les organes internes. (Ref.) *Pediatric* **10**: 81, 1940. (Russisch.)
- KÖBERLE, F.: Über leukämische Infiltrate in den Herzklappen. *Zschr. Kreislaufforsch.* **29**: 785, 1937.
- LAMBIN, P., & GERARD, M.-J.: Variations de fréquence saisonnières de la leucémie aiguë. *Sang* **8**: 730, 1934.
- LANDAU, A.: Ein Fall von Lymphosarkom mit terminalem, leukämischem Blutbild. *Zschr. Kinderh.* **48**: 614, 1929.
- Ein Mikrosenkungsapparat, auch für die ambulante Praxis geeignet. (Schwed.) *Svenska Läk.tidning* **27**: 737, 1932.
- LONGE, CORNELIA DE: Akute lymphatische Leukämie mit leukämischem Thymustumor. (Ref.) *Mschr. Kindergeneesk.* **10**: 83, 1940.
- LANGSCH, H.: Drei Fälle chronisch-myeloblastischer Leukämie im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **21**: 152, 1921.
- LARSSON, S.: Zur Kenntn. d. Augenhintergrundveränderungen b. Leukämie. *Acta ophth.* **8**: 22, 1930.
- LATON, G. P.: Acute lymphatic leukemia, illustrated by two cases. *Internat. Clin.* **4**: 185, 1926.
- LEDDY, E. T.: Radiotherapy in chron. myelogenous leukemia. *Am. J. Roentgenol.* **21**: 250, 1929.
- LEHNDORFF, H.: Chloroma. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.* **6**: 221, 1910.
- Die Erythroblastosen im Kindesalter. *Zschr. Kinderheilk.* **56**: 422, 1934.
- LEITNER: *Acta tbc. scand.* **14**: 277, 1940 (zit. n. BACKMAN 1941).
- LENGSFELD, W.: Cerebrale Erscheinungen bei myeloischer Leukämie, bedingt durch Viscositätssteigerung. *Jahrb. Kinderh.* **126**: 289, 1930.
- LETTERER: Aleukämische Retikuloze. *Frankf. Zschr. Path.* **30**: 377, 1924.
- LEUCUTIA, T., & EVANS, W. A.: The neoplastic nature of lymphatic leukemia and its relation to lymphosarcoma. *Am. J. Roentgenol.* **15**: 497, 1926.
- LICHTENSTEIN, A., & NORDENSON, N. G.: Studies on bone marrow in premature children. *Folia haemat.* **63**: 155, 1940.
- LIEBREICH: Augenveränderungen bei Leukämie. *Deutsch. Klin.* 1861. (zit. nach Forkner).
- LIGHTWOOD, R., HAWKSLEY, J. C., & BAILEY, U. M.: Supravital staining in the diagnosis of the leukemias. *Proc. Roy. Soc. Med.* **28**: 405, 1935.
- LINDBOM, O.: Studier över akut leukämi. (Schwed.; deutsch. Zusammenfassg.) (Studien über ak. Leukämie.) *Svenska Läk.sällsk. Handl.* **45**: 83, 1919.



- LINDBORG, N., & LINDGREN, Å.: Diskussionsbeitrag: Myelos och tbc. (Myelose und Tuberkulose.) (Schwed.) Nord. med. **13**: 382, 1942.
- LINDSTRÖM, G. A.: An experimental study of myelotoxic sera. Therapeutic attempts in myeloid leukaemia. Acta med. scand. suppl. **22**, 1927.
- LOCKE, E. A., & MINOT, G. R.: Hematuria as a symptom of systemic disease. J. A. M. A. **83**: 1311, 1924.
- LOGEFEIL, R. C.: A study of mixed leukemia with report of a case. Arch. Int. Med. **33**: 659, 1924.
- LORENZO Y DEAL, J., & MOURIGAN, H.: Myeloid leukemia and von Jaksch-Luzet's anemia in an infant. (Ref.) Arch. de pediat. d. Uruguay **4**: 391, 1933.
- LUBARSCH, O.: Handb. d. spez. pathol. Anat. v. Henke u. Lubarsch I/2: 636, 1937, Berl.
- LUBLIN, H.: Fall von Knochenmarkkarzinose und akuter Myeloblasten-leukämie. (Schwed.) Nord. med. tidskr. **14**: 1963, 1937.
- LUNDHOLM, I.: Staphylococcus septicemia developing into lymphatic leukemia. Acta pædiat. **9**: 137, 1929.
- MAACK, W.: Familiäre Leukämie und wiederholtes Auftreten von Diabetes, Morbus Basedow in Leukämiefamilien. Diss. Greifsw., 1940.
- MACCIOTTA, G.: Priapism associated with myelocytic leukemia in a boy aged ten years. (Ref.) Pediatrics **42**: 1093, 1934.
- Sulle leucemie congenite e familiari. Riv. di clin. pediat. **26**: 440, 1928.
- MAC KENNA, R.: Diseases of the skin. Lond. 1937.
- MAGNUSSON, J. H.: Courbe évolutive de la teneur leucocytaire du sang pendant la première année de l'existence. Comparaison entre les enfants nés à terme et les enf. prématures. Acta pædiat. **23**: 254, 1939.
- On the white blood picture during the first year of life, especially with regard to its course. Acta pædiat. **23**: 14, 1938.
- Zur Kenntnis der Blutveränderungen bei Frühgeborenen. Acta pædiat. **18**, Suppl. I, 1935.
- MALMBERG, N.: Beitrag zur Kenntnis der myeloiden Leukämie bei Säuglingen. Acta pædiat. **4**: 410, 1925.
- MARCHAND: zit. nach Sack, 1939.
- MARGOLIS, H. M.: The thymus gland in lymphatic leukemia. Arch. Path. **9**: 1015, 1930.
- MATERNOWSKA, Z., & REDLICH, FR.: Beitr. z. Klinik d. lymphat. Leukämie im Kindesalter. Zschr. Kinderh. **49**: 652, 1930.
- MAXIMOW, W.: Bindegewebe und blutbildende Organe. Handb. d. mikr. Anat. d. Mensch. 1927.
- McDOWELL: Genetic aspects of mouse leukemia. Amer. J. Canc. **26**: 85, 1936.

- McINTOSH: On the nature of tumores induced in fowls by injections of tar. *Brit. J. exper. Path.* **14**: 422, 1933.
- MESROPIAN, E.: Leukemia with bilateral exophthalmus. (Ref., Russ.) *Sovet. vestnik oftal.* **1**: 558, 1932.
- MINOT, G. R., & BUCKMAN, T. E.: The blood platelets in the leukemias. *Am. J. M. Sc.* **169**: 477, 1925.
- MINOT, G. R., & LEE, R. J.: Hemorrhagic dis. and conditions. *Nelson New Loose Leaf Med.* **4**: 103.
- MONTGOMERY & WATKINS: Monocytic leukemia (Ref.): *Arch. int. Med.* **60**: 51, 1937.
- MULLER, G., & McNAUGHTON, E.: Multiple myeloma (plasmocytomata) with blood picture of plasma cell leukemia. *Folia haemat.* **46**: 17, 1932.
- MUSCETTOLA, G.: Chloroma. (Ref.) *Rassegna di radiol. e. fis. med.* **5**: 103, 1938.
- MOESCHLIN, S., & ROHR, K.: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung d. Myelose als Neoplasma. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.* **57**: 723, 1939.
- NABHOLTZ, H.: Hämatologische u. path.-anatomische Befunde in einem Fall von akuter erythrämischer Myelose. *Folia Haemat.* **66**: 325, 1942.
- NEUMANN, E.: Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes. *Arch. Heilk.* **11**: 1, 1870.
- NOBÉCOURT, P., & ROSENKOWITCH: Leucémie à cellulées indifférenciées chez une fille de 5 ans. *Bull. soc. pédiatr. de Paris* **37**: 559, 1940.
- NOEL, R., & PICARD, D.: À propos de l'érythrémie aiguë. Sa place et sa signification en pathologie sanguine. *J. de méd. de Lyon* **1942**: 463.
- NORDENSON, N. G.: Grundzüge der klinischen Hämatologie. (Schwed.) Sthm 1940.
- Hematopoiesis from sternal puncture. *Acta med. scand. Suppl.* **78**: 185, 1936.
- Intravitale Studie der Knochenmarksretikulumzellen ... *Acta path. mikrobiol. scand.* **15**: 362, 1938.
- Studies on bone marrow from sternal puncture. Sthm 1935.
- NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berl. 1931.
- OBERLING, CH., & GUÉRIN, M.: Les réticuloses et les réticuloendothélioses. *Sang.* **8**: 892, 1934.
- OBERLING, CH., & ROUSSY: Akute, wahrscheinlich infektiöse Retikulose bei einem Säugling. *Wien. med. Wschr.* **15**, 1934.
- OLMER, H., & BOUDOURESQUES, J.: La fièvre dans la leucémie myéloïde. *Ann. méd.* **41**: 265, 1937.
- OPITZ, H.: Beobachtungen an 7 Fällen von myeloischer Leukämie im Kindesalter. (Hämatologische und klinische Besonderheiten). *Msehr. Kinderh.* **48**: 193, 1930.

- OPITZ, H.: Grenzfälle auf dem Gebiete der perniciosaplastischen Anämie und der Leukämie. *Arch. Kinderh.* **86**: 293, 1929.
- *Handb. Kinderh. v. Pfaundler u. Schlossmann B. I*, S. 889. Berlin 1931.
- OPITZ, J.: (zit. nach STRANSKY): *Med. Klin.* **20**: 891, 1924.
- ORRICO, J.: Erythroblastic myelosis in infancy. (Ref.) *Arch. latin.-amer. de pediat.* **23**: 679, 1929.
- OSGOOD, E.: Monocytic leukemia. *Arch. Int. Med. (Am.)* **59**: 931, 1937.
- PAPPENHEIM, A.: *Atlas der menschl. Blutzellen*. Jena. Suppl. 1911—12.
- *Grundriss d. hämatol. Diagnostik u. prakt. Blutuntersuchung*. Lpz. 1911.
- PAPPENHEIM, A., & FERRATA, A.: Über die verschiedenen lymphatischen Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. *Folia haemat.* **10**: 78, 1910.
- PARK, J. H. jr.: Acute lymph. leuk. in childhood. Case report with autopsy. (Ref.) *South M. J.* **24**: 670, 1931.
- PEARCE, R. M.: Acute lymphocytic leukemia recovery after injektions of hog spleen. *Brit. M. J.* **2**: 282, 1930.
- PETRI, S.: Familial occurrence of leukemia. *Acta path. microbiol. scand.* **10**: 330, 1933.
- PFEIFFER, E.: Drüsenfieber. *Virch. Arch.* **29**: 257, 1889.
- PIERCE, M.: Childhood leucemia. *J. Pediat.* **8**: 66, 1936.
- Cultures of leukem. blood leukocyt. *Arch. Path.* **14**: 295, 1932.
- Tissue cultures of leukemic leukocytes. *Am. J. Dis. Child.* **44**: 660, 1932.
- PIERRET, R., CHRISTAENS, L., & POPOFF: Hypertrophy of the thymus in acute leukemia. (Ref.) *Arch. de méd. d. enf.* **42**: 5, 1939.
- PLUM, P., & LARSEN, HJ.: Über Prothrombinbestimmungen. *Zschr. klin. Med.* **139**: 666, 1941.
- PLUM, P., & THOMSEN, S.: Monocytenleukämie. *Ugesk. f. Læger* **100**: 755, 1938.
- POSTEL, E.: Leukämie und Vererbung. Ein Bericht über aleukämische Myelose bei zwei Schwestern. *Zschr. menschl. Vererb.- u. Konstit.-lehre* **25**: 518, 1941.
- POURTALES, J. H. v.: Ac. myel. leuk. in an infant 1 year 1 months of age. *Arch. Pediat.* **48**: 463, 1931.
- POYNTON, F. J., & MONCRIEFF, A.: Subcutaneous nodules in the scalp in fatal cases of glandular enlargement with mononucleosis. *Lancet* **2**: 812, 1929.
- RAMSAY, G. W.: Leukemia in infancy and early life. *Arch. Dis. Childhood*, **2**: 119, 1927.
- RASCH, C.: Leukaemiske Hudaffektioner (Leukämische Hautaffektionen). (Dänisch.) *Hudens Sygdomme*, S. 568, Kopenh. 1927.

- RASK-NIELSEN, H. C., & RASK-NIELSEN, R.: Further studies on a transmissible myeloid leucosis in white mice. II. *Acta path. mikrobiol. scand.* **15**: 169, 1938.
- RASK-NIELSEN, R.: Experimental studies on a transplantable aleukemic myeloblastosis in white rats. *Acta path. mikrobiol. scand.* **15**: 285, 1938.
- RECKLINGHAUSEN, F. v.: (zit. nach FORKNER und nach GEFFERTH). *Tagebl. d. Versamml. Deutsch. Naturforsch. u. Aerzte* **58**: 421, 1885.
- REICH, C.: A case of adenocarcinoma of the sigmoid with lymphatic leukemic blood picture. *Am. J. Cancer* **26**: 781, 1936.
- REIM: Ein seltener Herzbefund bei akuter lymphatischer Leukämie. *Berl. klin. Wschr.* **18**, 1916.
- RESCHAD, H., & SCHILLING, V.: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenocytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. *Münch. Med. Wschr.* **60**: 1981, 1913.
- RIBBERT: Mensch. Zellen als Parasiten. *Deutsch. med. Wschr.* **9**, 1907.
- Über das Myelom. *Ziegler's Zbl.* **15**, 1904.
- ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Lpz. 1940.
- ROTH: Ein Fall von Retinitis leucaemica. *Virch. Arch. Bd.* **49**, 1870.
- RUPILIUS, K.: Ein Beitrag zu den Blutkrankheiten im Kindesalter. *Jahrb. Kinderh.* **143**: 3 F **93**: 65, 1934.
- RÖSSLE, R.: Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen, seine Formen und Verwandtschaften. *Beitr. path. Anat.* **103/II**: 385, Jena 1939.
- SACK, G.: Zur Kritik der Sternalpunktion. Lymphatische Leukämie ohne Sternalmarkbefund. *Deutsch. Arch. inn. Med.* **185**: 192, 1939.
- SALOMONSEN, L.: Acute myelogenous leukemia in an infant aged five months. *Acta paediat.* **9**: 497, 1930.
- SCHAEFFER, A. J., & JACOBSEN, A. W.: Mikulicz's syndrome. A report of ten cases. *Am. J. Dis. Child.* **34**: 327, 1927.
- SCHILLING, V.: Anm. z. Hittmair: Die Monocytenleuk. u. d. leuk. Reticuloendotheliosen. *Folia haemat.* **66**: 1: 139, 1942.
- Das Blutbild und seine klin. Verwertung. Jena 1933.
- SCHIPPERS, J. C.: Chronic myelogenous leukemia in a very young child. (Ref.) *Maanadschr. v. kindergeneesk.* **2**: 490, 1933.
- SCHIRLITZ, K.: Subacute, rezidivierende, lymphatische Leukämie mit aleukämischer Phase bei einem 14jährigen Knaben. Zugleich ein Beitrag zur Leukämiefolge. *Arch. Kinderh.* **90**: 51, 1930.
- SCHLATHÖLTER, W.: Über einen Fall von chronischer lymphatischer Leukämie mit Symptomen der Bulbärparalyse. *Folia haemat.* **63**: 394, 1940.
- SCHMIDT, FR. R.: Leukämia cutis. *Arch. Dermat. Syph.* **24**: 587, 1931.

- SCHRIDDE, H.: Pathologische Anatomie v. L. Aschoff. Jena 1928.
- SCHUDEL, L.: Leitfaden der Blutmorphologie. Lpz. 1941.
- SCHULTEN, H.: Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Lpz. 1937.
- Erkennung und Behandlung der Leukämien. Vorträge aus d. prakt. Med. v. K. Beckman, Heft 12. Stuttg. 1942.
- Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Lpz. 1939.
- SCHULTZ, W.: Monocytenleukämie. Folia haemat. **63**: 185, 1940.
- SCHULTZ, W., & KRÜGER, E.: Monocytenleukämie. Ergebn. inn. Med. Kinderh. **56**: 56, 1939.
- SCHULTZE, W. H.: zit. nach NAEGELI 1931.
- SCHULTZE, W.: Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. **39**: 252, 1906.
- Zur Differentialdiagnose der Leukämie. Münch. med. Wschr. **56**: 167, 1909.
- SCHWAB, R., & WEISS, S.: The neurologic aspect of leukemia. Am. J. M. Sc. **189**: 766, 1935.
- SCHWIRTSCHESKAJA, B.: Über leukämische Retikuloendotheliose. Virch. Arch. **267**: 456, 1928.
- SCOTT: Lymphatic Leukemia. Am. J. Dis. Child. **35**: 944, 1928.
- SEGERDAHL, E.: Ein Fall von Leukopenie mit akut-myeloischem Endstadium. Folia haemat. **52**: 68, 1934.
- Über Sternalpunktionen. Acta med. scand. (Suppl.) **64**, 1935.
- SIEFART: Mschr. Geburtsh. Gynäk. Bd. 8 (zit. nach BENJAMIN u. SLUKA).
- SIMCHOWITZ, E.: Lymphatische Reaktion am Blutbilde bei Poliomyelitis anterior acuta. Klin. Wschr. Jahrg. 1929: 119.
- SIWE, S.: Die Reticulo-endotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Zschr. Kinderh. **55**: 2/3, 1933.
- SJÖVALL, H.: Exper. Untersuch. über die blutbildenden Organe ... Acta path. microbiol. Scand. (Suppl.), 1936.
- SKWORZOFF, M. A.: Lymphogranulomatose mit akuter myeloider Leukämie. Frankf. Zschr. Path. **40**: 81, 1930.
- SMITH, C.: Acute leucemia in an infant. Am. J. Dis. Child. **21**: 163, 1921.
- , Infectious lymphocytosis. Am. J. Dis. Child. **62**: 231, 1941.
- Leukopenic myeloid leukemia associated with arthritis. Am. J. Dis. Child. **45**: 123, 1933.
- SMITH, G. STEWART: Subleukemic lymphadenosis in a child. Brit. M. J. **2**: 1027, 1934.
- SNELLING, C. E., & BROWN, A.: Bonechanges in leukemia: clin. and roentgen. Arch. Dis. Childhood **9**: 315, 1934.
- Bone changes in leukemia. Am. J. Dis. Child. **49**: 810, 1935.
- SOLMITZ, W.: Ein Fall von myeloischer Leukämie im ersten Kindesalter. Zschr. Kinderh. **38**: 146, 1924.
- SPIEGEL, H. A.: Leukemias of infancy and early childhood. Arch. Pediat. **55**: 7, 1938.

- STASNEY, J., & FELDMAN, W.: Leukemic lymphoblastoma in a calf: a hematologic and histologic study. *Am. J. Cancer* **34**: 240, 1938.
- STEPHENS, D. J.: Acute eosinophilic leukemia. *Am. J. M. Sc.* **189**: 387, 1935.
- STERNBERG, C.: Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. v. Henke u. Lubarsch. Bresl., Berl. 1926, V. I: 86.
- Zur Frage der Leukosarkomatose. *Wien. klin. Wschr.* **43**: 714, 1930.
- STODTMEISTER, R., & BÜCHMANN, P.: Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien. *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* **60**: 367, 1941.
- STORTI, E.: Experimentell hervorgerufene Leukämien. *Folia haemat.* **63**: 294, 1940.
- Les leucémies expérimentales provoquées. *Sang* **14**: 273, 1941.
- STORTI, E., & BROTTI, M.: Über die Pathogenese der übertragbaren Hühnerleukämie. *Folia haemat.* **63**: 1, 1940.
- STORTI, E., & Mezzadra, G.: Über die Ätiologie der übertragbaren Hühnerleukämie. *Folia haemat.* **64**: 30, 1940.
- STRANSKY, E.: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter. *Zschr. Kinderh.* **41**: 574, 1926.
- Klin. Hämatologie d. Kindesalters. *Zschr. Kinderh.* **51**: 111, 1931.
- Über akute lymphatische Leukämie im frühen Kindesalter. *Zschr. Kinderh.* **49**: 659, 1930.
- STUTHERS, R. R.: A case of lymphat. leukemia in an infant. *Canad. M. A. J.* **26**: 209, 1932 (Ref.).
- STRÖM, J.: Mikromethode für die Senkungsreaktion. *Acta paediat.* **14**: 567, 1931.
- SUTTON, L. P., Leukemia w. extensive osseous changes simulating rheumatic fever. *Am. J. Dis. Child.* **48**: 1453, 1934.
- , Lymphatic leukemia resembling rheumatic fever in a child. *J. pediat.* **5**: 61, 1934.
- SZREDER, W.: L'action de certains agents sur la diminution de nombre de globules blancs et le traitement des leucémies. *Sang* **14**: 88, 1940.
- TAGGERT, W. B.: A case of myelogenous leukemia. *Am. J. Dis. Child.* **35**: 724, 1928.
- TAYLOR: zit. nach SNELLING und BROWN 1935.
- THATCHER, L.: Subacute myeloid leukemia. *Tr. Med.-Chir. Soc. Edinburgh* 1933: 28.
- THOMPSON, H. C. jr.: Acute lymphatic leukemia (Report of case showing unusual number of monocytes). *New York State J. Med.* **38**: 437, 1938.
- THOMSEN, O. & ENGELBRETH-HOLM: Experimentelles Hervorrufen von leukotischen Zuständen bei Hühnern. *Acta path. scand.* **8**: 121, 1931.
- THURSFIELD, H.: Lymphocytic leukemia? *Proc. Roy. Soc. Med.* **19**: 1925.

- TRUSEN, M.: Spontanfraktur b. Kind m. lymph. Leukämie. Mschr. Kinderh. **50**: 45, 1931.
- TRÖMNER, E., & WOHLWILL, F.: (Cerebral. u. meningeal. Sympt. b. Leukämie), (zit. nach FORKNER) Deutsch. Zschr. Nervenhe. **100**: 233, 1927.
- TSUDOMI: A case of autopsy on monocyte-leukemia. Bull. Nav. M. A., Japan **23**: 5, 1934 (Ref.).
- ULLMANN, H., & WEISS, H.: Ein bemerkenswerter Fall von akuter lymphatischer Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **144**: 344, 1924.
- WAGNER-HERING, E.: Differentialdiagnostische Erwägungen über Tuberkulose und Leukämie. Kinderärztl. Praxis **12**: 33, 1941.
- WALDSTEIN, L.: Ein Fall v. progressiver Anaemie u. darauffolgender Leukocythämie mit Knochenerkrankungen und einem sog. Chlorom (Chlorolymphom). Virch. Arch. **91**: 12, 1883.
- WALLGREN, A.: Acute leukemia in pregnancy. Acta med. Scand. **54**: 133, 1920.
- Systemic Reticuloendothelial granuloma. Am. J. Dis. Child. **60**: 471, 1940.
- VARGA, T.: Aleukämische Myelose b. einem Kind v. 11 Monat. Mschr. Kinderh. **53**: 211, 1932.
- WARREN, S. L.: Acute leukemia. Am. J. M. Sc. **178**: 490, 1929.
- WASHBURN, A. H.: Chlorome. Am. J. Dis. Child. **39**: 330, 1930.
- WEBER, F. P., & BOODE, O. B.: Die Pathogenese v. Erythrämie und Leukämie. Klin. Wschr. **9**: 2244, 1930.
- WEITZ, W.: Erbpathologie (Leukämie S. 255) v. Bauer-Fischer-Lenz, Bd. I/2, Berl. 1940.
- WELIN, G.: Fall av anämia gravis — akut myelos (Fall von Anaemia gravis — akute Myelose). (Schwed.) Svenska läk.-tidning. **39**: 2903, 1942.
- WELLS, H. G., & MAVER, M. B.: Pseudoleukæmia gastrointestinalis. Am. J. M. Sc. **128**: 837, 1904.
- WENDT, S.: Einige Gesichtspunkte zur Beurteilung d. sog. Still'schen Erkrankung. Upsala Läkaref. förh. **45**: 5—6: 671, 1940.
- VERHAGEN, H.: Das Knochenmark bei Röteln und Mononucleosis infectiosa. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1941**: 851.
- WESTRIENEN, A. F. A. S. VAN: Acute Lymphatic Leukemia in a Baby (Ref.). Maanadschr. kindergeneesk. **1**: 282, 1932.
- WHIPPLE, G. H., & ROBSCHT-ROBBINS, F. S.: Haemoglobin factors in human liver. J. exper. Med. **57**: 653, 1933.
- WHITEBY, L. E. H., & BRITTON, C. J. C.: Disorders of the blood. Lond. 1937. S. 381.
- WHITE, P. J., & BURNS, E. L.: Fatal acute lymphoblastic leukemia with great enlargement of the kidneys in an infant three weeks old. Am. J. Dis. Child. **41**: 866, 1931.

- VIDEBAEK, AA.: Normal bone marrow punctates from individuals in various age groups. *Folia haemat.* **65**: 203, 1941.
- WIENBECK, J.: Anatomische Befunde bei menschlicher Leukämie. *Folia haemat.* **63**: 354, 1940.
- Die menschl. Leukämie (Leukose) u. d. leukämoiden Veränderungen. Jena 1942.
- WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Berl. 1936.
- VINING, C. W., & THOMSON, J. G.: Gout and Aleukemia in a boy aged five. *Arch. Dis. Childhood.* **9**: 277, 1934.
- VIRCHOW, R.: Zur pathologischen Physiologie des Blutes. (Leukaemie.) *Virch. Arch.* **5**: 43, 1853.
- VLADOS, CH., & SCHUKANOVA, S.: Sur la genèse de l'état fébrile chez les malades atteints de leucémie. *Sang* **9**: 961, 1935.
- VOGEL, P., & BASSEN, FR. A.: Sternal marrow of children in normal and in pathologic states. *Am. J. Dis. Child.* **57**: 251, 1939.
- WOLFF, J.: Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congen. universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* **60**: 72, 1941.
- WOLLSTEIN, M.: Leukemia in young children. *Am. J. Dis. Child.* **44**: 661, 1932.
- WOLLSTEIN & BARLETT, FR.: Lymphatic leukemia in infancy. *Am. J. M. Sc.* **169**: 819, 1925.
- ZAHORSKI, W.: Valeur clinique des recherches sur la résistance et la perméabilité des capillaires sanguins cutanés à l'aide de Gorecki-Zahorski. *Sang.* **14**: 441, 1941.
- ZAMORANI, V.: Congenital lymphosarcoma of the liver. (Ref.) *Riv. di clin. pediat.* **25**: 456, 1936.
- ZAPPERT: zit. nach NAEGELI 1931.
- ZIEGLER: zit. nach NAEGELI 1931. *Zschr. klin. Med.* **72**, 1910.
- ZIESCHÉ, H.: Zur Kenntnis der Lymphadenose im Kindesalter. *M Schr. Kinderh.* **84**: 87, 1940.
- ZYPKIN, F. M.: Ein Fall von lymphatischer Pseudoleukämie mit Osteosklerose und Ausgang in akute lymphatische Leukämie. *Folia haemat.* **35**: 7, 1928.
- ÅKERRÉN, Y.: Diagnosis of lymphatic leukemia in childhood. *Acta pædiat.* **13**: 501, 1932.
- Physiol. enlargement of the spleen in the newborn child. *Acta pædiat.* **25**: 4: 395, 1942.







# ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD,  
KØBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HEL-  
SINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN,  
CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOO-  
KEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA:  
TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN  
SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-  
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Supplementum II

1943

---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag*  
UPPSALA 1943

# ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL  
23 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

---

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

# ACTA PÆDIATRICA



AUS  
(VOR  
MENS

PI  
K

AUS DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK DES AKADEMISCHEN KRANKENHAUSES ZU UPPSALA  
(VORSTAND: PROF. I. THORLING, DR. MED.) UND AUS DEM STAATLICHEN INSTITUT FÜR  
MENSCHLICHE ERBLICHKEITSFORSCHUNG UND RASSEN BIOLOGIE ZU UPPSALA (VORSTAND:  
PROF. G. DAHLBERG, DR. MED., LL. D.).

---

# PROGNOSE UND ERBLICH- KEITSMOMENTE BEI EKZEMA INFANTUM

EINE KLINISCH-STATISTISCHE UNTERSUCHUNG  
VON ALLERGIEERSCHEINUNGEN

VON  
GUNNAR EDGREN

---

Acta Pædiatrica. Vol. XXX. Supplementum II

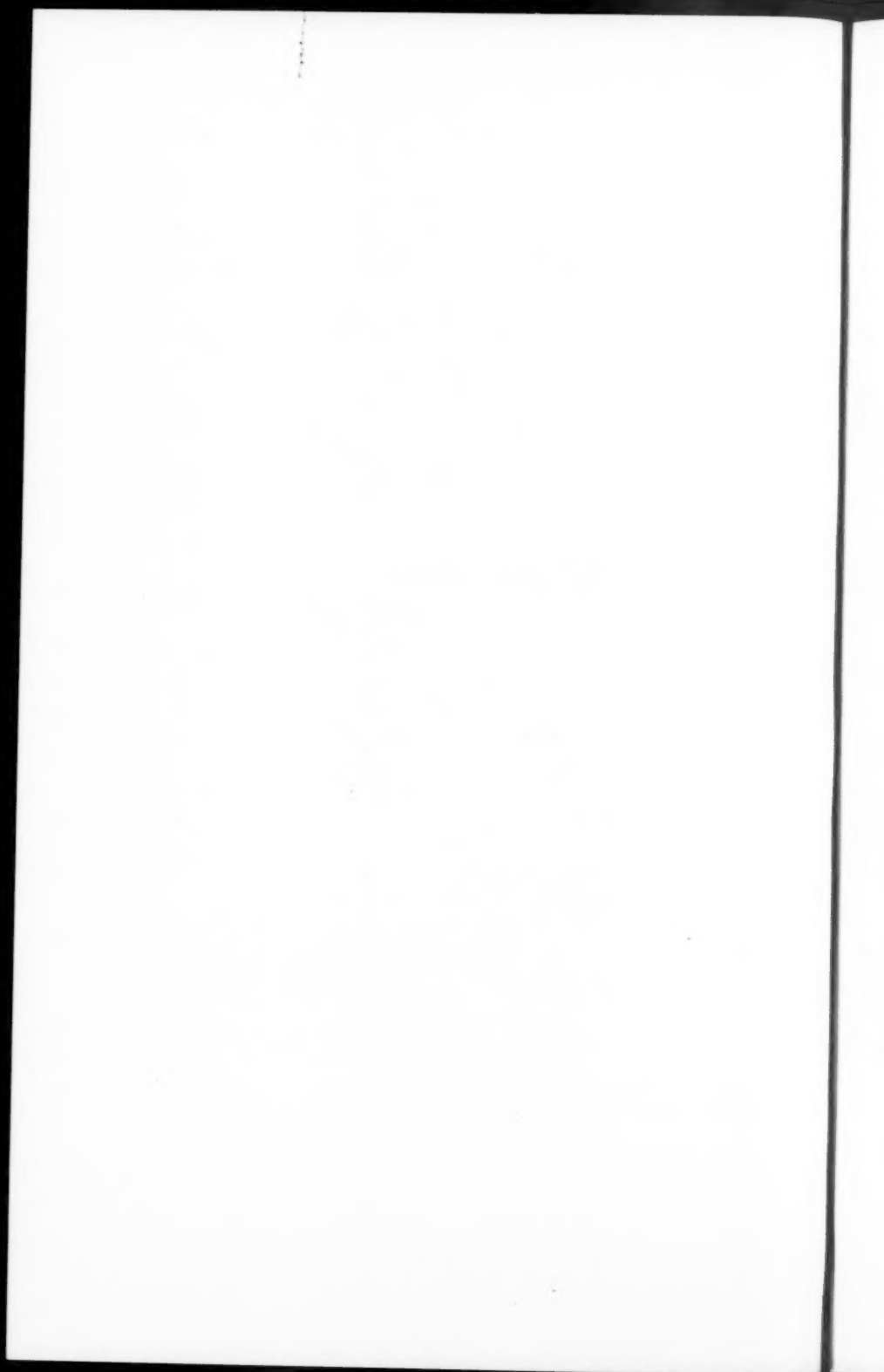
---

*Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag*  
UPPSALA 1943

UPPSALA 1943  
APPELBERGS BOKTRYCKERIAKTIEBOLAG



*Meiner Frau*



## Vorwort.

Die Absicht mit der vorliegenden Arbeit war vor allem durch eine Nachuntersuchung von Ekzemkindern und statistische Analyse der hierbei erhaltenen Resultate zu versuchen, die Frage nach der Prognose des Kinderekzems, welche bislang als in vielen Hinsichten unerforscht angesehen werden kann, einer Klärung näher zu bringen. Ausser dem Prognoseproblem wurden in erster Linie auch die Vererbungsverhältnisse der allergischen Krankheiten, einschliesslich Ekzem, ferner einige Fragen bezüglich des Auftretens des Kinderekzems, wie z.B. die Bedeutung der Ernährung u. s. w., zum Gegenstand einer statistischen Bearbeitung gemacht. Die Untersuchungen wurden 1939—1942 ausgeführt.

Ich möchte hier in erster Linie meinem Chef, Herrn Professor Ivar Thorling für seine ausserordentlich wertvolle Hilfe und erfahrene Leitung sowie für das grosse Interesse, mit dem er meine Arbeit stets begleitet hat, meinen tiefempfundenen Dank ausdrücken. Gleichzeitig möchte ich auch für sein grosses Wohlwollen, das er mir während meines Dienstes in der Kinderklinik hat angedeihen lassen, ebenfalls wärmstens danken.

Herr Professor Gunnar Dahlberg hat mir bei der Planung der Untersuchung grosse Hilfe geleistet. Er hat mir auch seine grosse Erfahrung bei der Zusammenstellung der Resultate, besonders im Hinblick auf die statistische Bearbeitung und die Untersuchung der Vererbung, zur Verfügung gestellt. Dafür und für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten des Rassenbiologischen Institutes möchte ich auch an dieser Stelle meiner grossen Dankbarkeit Ausdruck geben.

Weiland Professor James Strandberg bin ich ebenfalls grossen Dank schuldig für seine wertvollen Ratschläge in

dermatologischen Fragen und für die Bereitstellung des Journalarchivs der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses St. Görän, Stockholm.

Ferner möchte ich meiner Dankbarkeit gegenüber Herrn Professor Adolf Lichtenstein für die wertvollen Gesichtspunkte, die ich von ihm erhalten habe und für sein Entgegenkommen, das Patientenmaterial seiner Klinik zu meiner Verfügung zu stellen, Ausdruck geben. Die folgenden Herren Chefärzte haben ebenfalls die grosse Freundlichkeit gehabt, die Journalarchive ihrer Krankenhäuser mir zur Verfügung zu stellen: Herr Dozent, stellv. Professor C. W. Herlitz, Herr Dozent C. Gyllensvärd und Herr Dozent N. Malmberg. Ich möchte ihnen allen wärmstens danken.

Herrn Chefarzt Dozent Bo Tarras-Wahlberg möchte ich für sein grosses Entgegenkommen während der Zeit, in der ich die Arbeit an der Poliklinik der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses St. Görän studieren durfte, ferner für die wertvollen Gesichtspunkte, die er mir dabei gegeben hat, ganz besonders danken.

Mein Freund, Dozent Gillis Herlitz, hat mich während der Durchführung meiner Arbeit ständig ermuntert und mir besonders wertvolle, begleitende Ratschläge gegeben, wofür ich ihm grossen Dank schulde. Mein Freund und Kollege Dozent Bo C:son Vahlquist hat mir durch seine Ratschläge und seine Kritik wertvolle Hilfe geleistet. Ich möchte ihm und allen anderen Kollegen, die ich durch Anfragen oder in anderer Weise in Anspruch nehmen musste, für ihr grosses Entgegenkommen und ihre Hilfsbereitschaft wärmstens danken.

Den Krankenschwestern Frl. Nanna Forsgren und Frau Anna Berglund und dem Personal des Rassenbiologischen Institutes danke ich für ihre wertvolle Hilfe.

Die Ausführung der Untersuchung wurde durch ökonomische Unterstützung von »Medicinska Fakultetens i Uppsala Regnellska Fond», »Stiftelsen Therese och Johan Anderssons Minne» und »Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning» ermöglicht, wofür ich wärmstens danke.

Schliesslich möchte ich dem Oberstatthalteramt in Stockholm und den Pfarrämtern für ihr Entgegenkommen bei der Erforschung der Adressen meinen Dank aussprechen.

Uppsala, März 1943.

*Gunnar Edgren.*

---

# INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
Vorwort .....	v
Kap. I. Frühere Untersuchungen .....	1
Kap. II. Material .....	28
Kap. III. Einleitende Untersuchungen .....	50
a. Geburtsgewicht .....	50
b. Verteilung auf beide Geschlechter .....	51
c. Ernährung .....	52
d. Alter beim ersten Auftreten des Ekzems .....	56
Kap. IV. Prognose .....	60
a. Einteilungsprinzipien im Hinblick auf den Status im Zeitpunkt der ersten Beobachtung .....	60
b. Einteilungsprinzipien im Hinblick auf den allgemeinen Verlauf .....	64
c. Der allgemeine Verlauf .....	72
1. Ekzemmaterial .....	72
2. Kontrollmaterial .....	85
3. Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial ...	91
4. Vergleiche innerhalb des Ekzemmaterials .....	104
Vergleich zwischen Männern und Frauen .....	104
»          »          Gesichts-Kopf-Ekzemen und uni- versellen Ekzemen .....	109
»          »          Poliklinikfällen und Klinikfällen .....	113
»          »          Fällen mit bzw. ohne Allergie der Eltern .....	117
»          »          Fällen mit bzw. ohne Ekzem bei den Eltern .....	121
»          »          früh bzw. spät beginnenden Ek- zemfällen .....	124
d. Der Verlauf in Einzelheiten .....	128
1. Ekzemmaterial .....	128
Ekzema infantum .....	128
Prurigo Besnier .....	133
Ekzemrezidiv .....	138
Übrige allergische Affektionen .....	143

	Seite
2. Kontrollmaterial .....	156
3. Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial ...	158
4. Vergleiche innerhalb des Ekzemmaterials .....	163
Vergleich zwischen Männern und Frauen .....	163
»          »          anderen Kategorien im Ekzem- material .....	165
5. Morbidität im übrigen .....	169
6. Mortalität .....	171
7. Vergleich mit früheren Untersuchungen .....	178
Kap. V. Heredität .....	185
Zusammenfassung .....	197
Literaturverzeichnis .....	202

---

C  
v  
s  
A  
C  
A  
M  
i  
a  
v  
n  
v  
l  
k  
  
c  
a  
r  
s  
a  
D  
E  
c  
p  
n  
B  
e  
fe  
J



## KAP. I.

### Frühere Untersuchungen.

Ehe wir zu einem Bericht über die früheren Untersuchungen, in welchen hier einschlägige Probleme behandelt wurden, übergehen, muss erst angegeben werden, was in dieser Arbeit unter Kindereczem verstanden wird, sowie dessen Abgrenzung von anderen Dermatosen kurz besprochen werden. Es soll erst angeführt werden, dass wir uns in dieser Arbeit auf Ekzem während der frühesten Kindheit beschränken, da später debutierende Ekzeme in gewissem Masse ihren besonderen Charakter als »Kindereczem« verlieren und allmählich in den Typus der Erwachsenen übergehen. Ferner wurden nur solche Ekzemfälle berücksichtigt, welche die klinischen Forderungen für ein richtiges Ekzem erfüllen (s. weiter unten). Um unseren Standpunkt noch weiter klarzulegen, wollen wir in Kürze die häufigsten, allgemein bekannten Kennzeichen dieser Dermatose hier anführen.

Die Elementareffloreszenzen bestehen aus Papeln und Bläschen, eventuell einer Kombination von beiden, die auf einer anfänglich vielleicht unveränderten, später entzündlich geröteten und leicht ödematösen Haut auftreten. Häufig zeigt sich in diesem Stadium der von vielen als für Ekzem typisch angesehene »Status punctosus«, der aber auch fehlen kann. Durch Kratzen entstehen Epidermisdefekte und Nässen. Beim Eintrocknen von Sekret entstehen Krusten. Die Bläschen können auch eintrocknen mit nachfolgender Schuppung. Nicht selten stellt sich aber eine pyogene Infektion mit bedeutender Steigerung der entzündlichen Reizung und Bildung von Pusteln sowie evt. dichten, schmierigen Schorfen ein. Juckreiz ist praktisch genommen immer vorhanden und fehlt nur mitunter im Initialstadium. Durch langdauernden Juckreiz tritt schliesslich eine Lichenifikation ein.

Mikroskopisch wird das Ekzem vor allem durch Spongiose charakterisiert. Die Gefäße der Papillen sind stark gefüllt. Allmählich kommt eine Parakeratose hinzu sowie bei längerer Dauer und als Folge des Kratzens und ähnlichem eine Akanthose. Bei den mehr ausgesprochen chronisch verlaufenden Formen kommt es ausserdem zu einer Hyperkeratose sowie einer Bindegewebsvermehrung in der Cutis.

Das Ekzem beginnt in der Mehrzahl der Fälle auf den Wangen. Früher oder später verbreitet es sich auf andere Teile des Gesichtes und evt. auch auf den behaarten Kopf. Allmählich greift es auf den übrigen Körper über, der aber auch primär betroffen sein kann. Prädilektionsstellen sind hier die für Kratzen und andere Traumata am meisten ausgesetzten Regionen.

Die Affektion wird jetzt von der Majorität wenigstens in der Mehrzahl der Fälle als eine sog. allergische Affektion aufgefasst.

Für dieses Ekzem werden wie bekannt verschiedene Benennungen angewandt: Crusta lactea, konstitutionelles Ekzem, Ekzema infantum, Ekzema verum, Ekzema pruriginosum u. s. w. Da Ekzema infantum ein aus vielen Gesichtspunkten geeigneter Name ist und da er ausserdem nunmehr ziemlich gebräuchlich zu sein scheint, wird diese Benennung im weiteren Verlauf angewandt werden. Der alte Name Crusta lactea oder Milchschorf wurde ja von dermatologischer Seite her vor allem deswegen so stark kritisiert, weil der Ausdruck als solcher nicht die Art der Dermatose angibt. Man hat deswegen vorgeschlagen ihn zu verlassen.

Bezüglich der Abgrenzung von anderen Dermatosen herrscht ja jetzt Einigkeit darüber, dass Pyodermien, Dermatomykosen und solche im Hinblick auf die Ätiologie klar abgetrennte Affektionen nicht zu den Ekzemen zu zählen sind. Selbstverständlich wird hier dasselbe Prinzip angewandt.

Ebenso ist die grosse Mehrzahl der Autoren der Ansicht, dass die Dermatitis seborrhoides (*Moro*), auch Ekzema seborrhoicum, Psoriasoid (*Jadassohn-Tachau*) u. s. w. genannt, abgetrennt werden soll, da ihr ein pathogenetischer Zusam-

menhang mit dem Ekzem zu fehlen scheint, und wir befolgen hier dasselbe Prinzip. Bei den oft vorkommenden sog. Mischformen liegt ja sicher ein Ekzemeinschlag vor, weswegen eine Abgrenzung bei diesen Fällen selbstverständlich nicht in Frage kommt.

Schliesslich verbleibt die Frage nach dem Prurigo Besnier (Prurigo diathésique Besnier, Neurodermitis, spätexsudatives Ekzematoïd Rost, Asthma prurigo Sabouraud u. s. w.). Man ist ja der Ansicht, dass dieser oft während der ersten Lebensjahre debutiert und dann meistens während des Säuglingsjahres. Da der Prurigo Besnier wenigstens in der Mehrzahl der Fälle als eine allergische Krankheit aufgefasst wird, weist er somit im Hinblick auf die Pathogenese einen nahen Zusammenhang mit dem »eigentlichen Ekzem« auf. Wie bekannt bestehen indessen darüber verschiedene Ansichten, inwieweit der Prurigo Besnier zu den »eigentlichen Ekzemen« zu zählen ist oder nicht. Die gebräuchlichste Auffassung ist aber, dass man in der frühesten Kindheit beide nicht sicher von einander unterscheiden kann. Im Hinblick auf das letztgenannte nehmen wir hier keinen Standpunkt in der eben erwähnten Diskussion ein, sondern studieren ganz einfach Fälle, die den klinischen Forderungen für Ekzema infantum entsprechen. Ergibt sich dann später, dass ein Teil derselben sog. initiale Prurigo Besnier-Fälle waren, so hat dies hierbei keine Bedeutung. Die Fragen, die wir versuchen zu durchdringen, betreffen nämlich gerade Fälle, die dem klinischen Begriff Ekzema infantum entsprechen.

Hier soll aber vorausgeschickt werden, dass wir im folgenden, wenn nichts anderes gesagt wird, auch im Hinblick auf den weiteren Verlauf den Ekzembegriff auch den Prurigo Besnier umfassen lassen, da es im Hinblick auf viele Fragen unpraktisch und teilweise unmöglich sein dürfte, die beiden Affektionen von einander abzutrennen. Z.B. bei den Untersuchungen über die Dauer des Ekzems hätte man somit angeben müssen, wann das Ekzem als solches seinen Verlauf beendet hat und in den Prurigo Besnier übergegangen ist, was selbstverständlich in der Mehrzahl der Fälle nicht durchführbar war. Im Hinblick auf die Beschwerden des Pa-

tienten darf ja im übrigen eine solche Einteilung als ohne grössere Bedeutung angesehen werden. Wir wollen aber betonen, dass wir dieses Vorgehen in voller Kenntnis darüber anwenden, dass wir vielleicht hierdurch theoretisch gesehen einen Fehler begehen. Es muss aber hier folgendes gesagt werden. Das Berechtigte darin den Prurigo Besnier als eine besondere Krankheit abzutrennen kann darin liegen, dass die Krankheit eine Ätiologie für sich besitzt, nämlich entweder so dass sie durch besondere Milieufaktoren verursacht wird oder so, dass die Krankheit nur bei Personen mit einer gewissen Erbbeschaffenheit auftritt. In beiden Hinsichten ist die Situation unklar. Man konnte keine besonderen Milieumomente, die bei Prurigo Besnier vorliegen, aber bei kindlichem Ekzem fehlen, feststellen. Es war auch nicht möglich festzustellen, dass Personen, die Prurigo Besnier bekommen, eine besondere Erbbeschaffenheit haben, wenn auch a priori eine solche Annahme nicht als unangebracht erscheint. Unter solchen Umständen dürfte unser Vorgehen auch aus diesem Gesichtspunkt als berechtigt angesehen werden. Wir werden übrigens im weiteren Verlauf auch studieren in einer wie grossen Frequenz die Fälle mit Ekzem später den Charakter eines Prurigo Besnier angenommen haben, sowie damit zusammenhängende Fragen.

Gehen wir nun zu einem Bericht der früheren Arbeiten über, die die Ekzema infantum-Probleme behandeln, die Verf. seiner Untersuchung zugrundegelegt hat.

Über die *Vererbung* der Neigung für sog. allergische Krankheiten, einschl. Ekzem, wurde eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt. In einem Teil derselben wurden ziemlich bestimmte Schlüsse gezogen, ohne dass man aber für diese eine ausreichende Unterlage gehabt hat. Da bereits von *Dahlberg* eine eingehende Beurteilung und Kritik dieser Arbeiten vorgenommen wurde, sei hier auf seine Arbeit in »Fort-schritte der Allergielehre« (1939): Die Vererbung der allergischen Disposition, verwiesen. *Dahlberg* stellt fest, dass die Untersuchungen über die Erbllichkeit der Allergie ein mageres Resultat ergeben haben. Man bekommt einen vagen Eindruck, dass eine erbliche Anlage eine gewisse Rolle spielen muss. Wie gross diese Rolle ist, ist nicht aufgeklärt. Es

kann auch nichts darüber ausgesagt werden, welcher Vererbungsmechanismus vorliegt. Ausserdem kann hinzugefügt werden, dass man angenommen hat, dass die verschiedenen allergischen Affektionen Ausdruck für eine in gewissem Masse gemeinsame Krankheitsbereitschaft sind, obwohl dies bisher nicht als bewiesen angesehen werden kann, sowie dass ferner zu diesen Affektionen auch eine Reihe von Erkrankungen gezählt wurden, deren Pathogenese als unaufgeklärt angesehen werden muss.

Es soll nun auf die übrigen Fragen übergegangen werden. Es ist an und für sich nicht unvorstellbar, dass das *Geburtsgewicht* eine Rolle für die Entstehung von Ekzema infantum spielen könnte. In dem Grade die Ekzemneigung durch Milieufaktoren bedingt wird, ist es ja möglich, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht eine geringere Widerstandskraft besitzen und deswegen mehr für eine solche Affektion disponiert sind als Kinder mit einem höheren Geburtsgewicht. Soweit Verf. feststellen konnte, wurde aber diese Frage bisher nicht untersucht.

Da ferner Knaben eine höhere Mortalität haben als Mädchen, kann man sich vorstellen, dass Knaben auch leichter von verschiedenen Krankheiten, einschl. Ekzem, betroffen werden. Aus diesem Gesichtspunkt können deswegen auch Angaben über die *Verteilung auf beide Geschlechter* bei Ekzema infantum von Interesse sein. *Finkelstein* gibt im Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler-Schlossmann (1935) an, dass Ekzema infantum öfters Knaben als Mädchen befällt. *Finkelstein* stützt aber seine Angabe nicht auf eigenes Material, sondern beruft sich auf die Arbeiten anderer Autoren; vgl. folgende Aufstellung:

Verfasser	Grösse d. Materials	% Mädchen
Moro und Kolb (1910)	100	37.0
Wyss zit. n. Grosser (1922)	186	38.4
Smyth, Bain u. Stallings (1931)	160	39.4
Bamber (1931)	50	25.0
Nelson (1933)	68	42.6
Goodman u. Burr (1937)	206	49.0
Bacal (1938)	90	37.8

Die Mädchen sind also durchgehend zahlenmässig unterrepräsentiert. Die Mehrzahl der oben angeführten Autoren hat auch auf Grund dieser Werte angegeben, dass Ekzem häufiger bei Knaben als bei Mädchen vorkommt. Sie haben aber nicht die mittleren Fehler berechnet. Es wurde auch nicht berücksichtigt, dass die Knaben in diesem Alter überhaupt etwas zahlreicher sind als die Mädchen, was aber weniger wichtig ist. Sehen wir von dem letztgenannten Umstand ab und führen die Berechnung des mittleren Fehlers nach den auf S. 51 angeführten Prinzipien aus, so stellen wir ein statistisch sichergestelltes Überwiegen für die Knaben im Material von Wyss sowie Bamber und ein statistisch wahrscheinliches derartiges im Material von Moro und Kolb sowie in dem von Smyth, Bain und Stallings fest. Die übrigen Differenzen sind aber zu klein um Schlüsse zu erlauben. Schlagen wir schliesslich die Fälle der oben angeführten Autoren zusammen, so erhalten wir insgesamt 860 Patienten, von denen 40.5 % Mädchen sind. Führen wir hier die entsprechende Berechnung aus, so ergibt sich ein statistisch sicheres Überwiegen für die Knaben.

Dass die Ernährung für die Entstehung von Ekzema infantum eine Bedeutung hat, wurde von vielen Autoren hervorgehoben. Das Verhältnis Brustkinder:Flaschenkinder wurde deswegen oft beachtet. Von vielen Seiten wurde geltend gemacht, dass das Ekzem öfter Flaschenkinder als Brustkinder befällt. Doch wurde auch die entgegengesetzte Ansicht vertreten, obwohl von weniger Autoren. Untersuchungen über diese Frage liegen aber nur wenige vor.

Im Ekzemmaterial von Moro und Kolb, das 100 Fälle umfasst, hatten 26 % Brusternährung erhalten, aber nur 14 % mehr als 3 Monate lang, ferner nur 2 % länger als 4 Monate. In dem Kontrollmaterial, das die Autoren untersucht haben (86 gesunde Schulkinder, die niemals eine Dermatoze oder andere Zeichen für eine »exsudative Diathese« oder »Lymphathismus« gehabt haben), bekamen hingegen 45 % Brustnahrung und 25 % weit länger als 3 Monate. Die Autoren heben die hohe Frequenz der Brusternährten Kinder im Kontrollmaterial, verglichen mit der im Ekzemmaterial, hervor. Aus der Arbeit ergibt sich leider nicht, ob die

Autoren unter Brusternährung eine reine Brusternährung verstehen, was selbstverständlich in diesem Zusammenhange von grosser Bedeutung ist. Vergleicht man nun die Gesamtanzahl der brusternährten Kinder im Kontrollmaterial, 45 %, mit der im Ekzemmaterial, 26 %, und führt eine Berechnung des mittleren Fehlers aus, so ergibt sich, dass der Unterschied,  $19 \pm 6.9$  %, freilich nicht statistisch sichergestellt ist, nachdem er aber mehr als 2.5 mal grösser als sein mittlerer Fehler ist, kann er als statistisch wahrscheinlich angesehen werden. Im Hinblick auf die oben angeführte Unklarheit ist das Ergebnis aber schwer zu beurteilen. Vergleichen wir schliesslich auf dieselbe Weise die Fälle miteinander, die eine Brusternährung länger als 3 Monate erhalten haben, d. h. im Kontrollmaterial 25 % und im Ekzemmaterial 14 %, so wird der Unterschied so klein ( $11 \pm 5.8$  %), dass er wohl zufallsbedingt sein kann.

v. *Schulthess Rechberg* (1918) führt an, dass von 64 Fällen mit Ekzem 22 Brustmilch erhalten haben, aber nur 7 länger als 3 Mon. Es ist jedoch schwer die Angaben zu beurteilen, besonders da ein Vergleichsmaterial fehlt. Im Material von *Bamber*, das 50 Fälle von Säuglingsekzem umfasst, war die Hälfte Brustkinder und die Hälfte Flaschenkinder. Da die Arbeit nur im Referat zugänglich ist, kann nicht entschieden werden, was der Autor unter Brustkind bzw. Flaschenkind versteht. *Goodman* und *Burr* geben ganz allgemein an, dass von ihren 206 Ekzemkindern einige Brustkinder waren, als das Ekzem begonnen hat, dass aber die Eruptionen meistens dann begannen aufzutreten, wenn eine Zulage von Milchmischungen gegeben wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die angeführten Angaben die Frage, inwieweit Flaschenkinder öfter als Brustkinder von Ekzem betroffen werden (oder umgekehrt) nicht aufklären konnten.

Im Hinblick auf das *Alter beim Debut* des Ekzema infantum besteht jetzt meistens die Ansicht, dass das Ekzem häufiger nicht vor Ende des 1. Lebensvierteljahres beginnt, sondern meistens im 2. Vierteljahr. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle, die während der ersten drei Lebensmonate



eine Dermatoze bekommen, sollen somit Dermatitis seborrhoides sein. Studiert man aber die Untersuchungen, welche das Debutalter behandeln, so erhält man in gewissem Masse eine andere Vorstellung:

Im Material von *Moro* und *Kolb*, das wie erwähnt 100 Säuglingsektzeme umfasst, begann dieses bei 35 Fällen im ersten Vierteljahre, bei 32 Fällen im zweiten, bei 17 Fällen im dritten und bei 16 Fällen im vierten Vierteljahre. Im Material von *v. Schulthess Rechberg*, das aus 64 Fällen besteht, waren die entsprechenden Werte: im ersten Vierteljahr 13, im zweiten 10, im dritten 5 und im vierten Vierteljahr 6, im zweiten Lebensjahr 14 und nach dem 2. Lebensjahr 15 (in einem Fall unbekanntes Debutalter). *O'Keefe* und *Rackemann* (1929) führen an, dass von ihren 239 Fällen mit kindlichem Ekzem 44 % einen Beginn im ersten Vierteljahr, 12 % im vierten Monat und 2 % im fünften Monat aufgewiesen haben. Hernach sinken die Werte allmählich. Bei 95 % begann das Ekzem vor Abschluss des zweiten Lebensjahres. *Smyth*, *Bain* und *Stallings* geben an, dass in ihrem aus 160 Patienten bestehenden Material das Ekzem bei 65 % im ersten Lebenshalbjahr, bei 14 % im zweiten Halbjahr, bei 14 % im zweiten Lebensjahr und bei 7 % nach dem 2. Lebensjahr begonnen hat. Von den 206 Fällen mit kindlichem Ekzem von *Goodman* und *Burr* sollen 80 % ein Ekzemdebut innerhalb der ersten 3 Lebensmonate aufgewiesen haben. *Ratner* (1938) verfügt über ein Material, bestehend aus 250 allergischen Kindern (Ekzem, Asthma, Heuschnupfen und Urtikaria), von denen 111 Ekzema infantum hatten. Bei diesen begann das Ekzem in der Mehrzahl der Fälle im 1. Lebensjahr. Der Mittelwert für das Ekzemdebut im ersten Lebensjahr wird zu 1.9 Monaten angegeben. *Bacal* berichtet über 200 Kinder mit verschiedenen allergischen Erkrankungen, darunter 90 mit Kinderektzem (vgl. weiter oben). Der Mittelwert für das Debutalter für letztere wurde mit 0.4 Jahre angegeben. Schliesslich soll die Arbeit von *Iordan* und *Kifer* (1939) genannt werden, in welcher sie mitteilen, dass von ihren 818 Fällen mit Ekzem bei Kindern,  $\frac{3}{4}$  in den ersten drei Lebensmonaten begannen.



Zusammenfassung: Beurteilt nach der Mehrzahl der hier angeführten Arbeiten würde das Ekzem in einem auffallend hohen Prozentsatz bereits während der allerersten Lebensmonate beginnen. Dies streitet sozusagen gegen die jetzige gewöhnliche Auffassung, die bereits weiter oben erwähnt wurde. Da aber keiner der hier angeführten Autoren näher angibt, was er unter Ekzem versteht, ist es möglich, dass eine Reihe von Fällen in den angeführten Arbeiten wenigstens bei dem registrierten Debut Dermatitis seborrhoides war.

Unsere Untersuchung hat ihre hauptsächliche Fragestellung in der *Prognose* des Ekzema infantum. Was nun in erster Linie die *Dauer* betrifft, so gibt *Finkelstein* an, dass diese sehr variabel sein kann, und zwar von einigen wenigen Monaten bis zu einigen Jahren oder evt. Jahrzehnten. Er ist aber der Ansicht, dass der grösste Teil der Ekzeme im Anfang des Kleinkindesalters ausheilt, während die übrigen Ekzeme länger andauern. Eine andere entscheidende Periode sei das Pubertätsalter, in dem eine noch bestehende grössere Gruppe ausheilt. Es gibt aber nach Ansicht von *Finkelstein* eine gewisse Anzahl von Fällen, die noch nach der Pubertät bestehen bleibt. Ferner hebt er hervor, dass viele Ekzeme kürzere oder längere Remissionen oder Intermissionen aufweisen um dann erneut wieder aufzutreten.

Die Frage nach der Dauer des Ekzems wurde in einer Reihe von Untersuchungen behandelt. *Moro* und *Kolb* gingen von einem Material aus, das aus sämtlichen Säuglingen bestand, die während der Jahre 1902—1907 in den Poliklinikprotokollen der Kinderklinik in München unter der Hauptdiagnose Ekzem geführt wurden; ihre Anzahl beträgt 336 Fälle, von denen indessen nur 126 bei der vorgenommenen Nachuntersuchung zugänglich waren. Ein Teil wurde zu Hause besucht, die Mehrzahl der Fälle kamen aber mit den Eltern zu der Nachuntersuchung. Die Anamnese wurde selbstverständlich von den Eltern erhalten. 26 Fälle wurden entweder auf Grund unvollständiger Anamnese oder infolgedessen, dass der Ekzemcharakter der Dermatoze des Patienten als zweifelhaft angesehen wurde, ausgeschlossen. Es verblieben 100 Fälle, von denen 14 während des ersten

oder zweiten Lebensjahres gestorben waren. Bei diesen 14 Fällen konnten aber relativ vollständige Angaben von den Eltern erhalten werden. Das Alter der am Leben gebliebenen Patienten bei der Nachuntersuchung variierte zwischen 3.5 und 11 Jahren, die meisten waren 5—8 Jahre alt. Für die Dauer des Ekzems geben die Autoren an, dass die meisten Ekzeme im Alter von 1—1½ Jahren (ins Einzelne gehende, zahlenmässige Angaben werden nicht gemacht) ausheilten. Heilte das Ekzem nach 6 Monaten nicht vollständig aus, so blieb es fast regelmässig über 1 Jahr bestehen. 6 Fälle wiesen bei der Nachuntersuchung frische Rezidive auf. Von den übrigen Problemen, die bei der Nachuntersuchung berührt wurden, soll eine Anzahl weiter unten behandelt werden.

Da die Autoren nur einen relativ kleinen Teil des Ausgangsmaterials für die Nachuntersuchung erhalten haben, besteht das Risiko für eine Überrepräsentation schwerer gearteter Ekzeme. Es kann nämlich angenommen werden, dass die Eltern in solchen Fällen interessierter waren und sich deswegen in grösserem Ausmasse mit den Kindern zur Nachuntersuchung eingestellt haben als bei leichteren Fällen. Beurteilt nach den Ergebnissen von *Moro* und *Kolb* scheint doch der Verlauf eher leichter gewesen zu sein oder wenigstens nicht schwerer als er oben angegeben wurde (vgl. *Finkelstein*). Über die Beobachtungszeit kann gesagt werden, dass sie für die Beurteilung der Prognose ziemlich kurz ist. Das nachuntersuchte Material ist auch von der geringsten Grössenordnung.

von *Schulthess Rechberg* ging von 225 Kindern aus, überwiegend Säuglingen, die während der Jahre 1880—1906 unter der Diagnose exsudative Diathese mit den Symptomen Ekzem, Urtikaria, Gneis oder Intertrigo in der Universitätsklinik in Zürich aufgenommen waren. Diese wurden einer Nachuntersuchung unterworfen, wobei es aber dem Verf. nur gelang mit 81 in Verbindung zu kommen, mit der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch persönlichen Besuch in der Familie. Die Beobachtungszeit war 10—40 Jahre (überwiegend 10—25 Jahre). 17 der 81 Patienten waren in der Zwischenzeit gestorben. Die verbleibenden 64 bestanden nach

dem Autor nur aus Ekzempatienten. Bei 63 dieser 64 Fälle wurden Angaben über die Dauer des Ekzems erhalten. 17 heilten während der 2 ersten Lebensjahre aus, 27 im Alter von 2—6 Jahren, 10 im Alter von 6—12 Jahren, 2 während der Pubertät, während 7 bei der Nachuntersuchung immer noch Ekzem hatten (Alter 15—22 Jahre). Ein Teil der übrigen Ergebnisse von *v. Schulthess Rechberg* soll in einem anderen Zusammenhang besprochen werden.

Wie aus dem obenstehenden ersichtlich ist, bestand die ursprüngliche Absicht von *v. Schulthess Rechberg* nicht darin, nur Ekzemkinder nachzuuntersuchen. Die nachuntersuchten lebenden Patienten sollen aber gemäss den Angaben alle zu der Kategorie Ekzempfälle zu rechnen gewesen sein. Dass es dem Autor nur geglückt ist einen so relativ kleinen Teil des Ausgangsmaterials nachzuuntersuchen, muss nicht notwendigerweise eine Auswahl eines bestimmten Ekzemp-typus bedeuten, da, wie erwähnt, fast alle Patienten zu Hause aufgesucht wurden. Man darf wohl eher annehmen, dass rein praktische Faktoren, z.B. der Abstand vom Aufenthaltsort der Patienten, ausschlaggebend waren. Die Beobachtungszeit darf als ausreichend lang angesehen werden, um auch späte Rezidive feststellen zu lassen. Die Anzahl der nachuntersuchten Patienten ist aber zu klein um die Frage nach der Dauer der Krankheit klar zu beleuchten.

*Stransky* und *Weber* (1921) haben eine ähnliche Untersuchung angestellt. Ihr Ausgangsmaterial bestand aus ungefähr 400 Säuglingen, die zwischen 1911 und 1914 poliklinisch in der Universitätsklinik in Berlin unter der Diagnose exsudative Diathese behandelt wurden. Die Symptome waren wechselnder Art: »Gneis, Milchschorf, Intertrigo, Prurigo mit Ekzem des Gesichtes, in den Beugefalten, Lingua geographica, Strophulus.« Die Patienten wurden zur Nachuntersuchung bestellt, aber nur relativ wenige, nämlich 67 fanden sich ein. Sie befanden sich in diesem Zeitpunkt in einem Alter von 7—14 Jahren. In 38 Fällen waren die Symptome während des Säuglingsalters verschwunden, bei den verbleibenden 29 hielten die Symptome eine kürzere oder längere Zeit über das Säuglingsalter hinaus an. *Stransky* und *Weber* führen

als schliessliche Beurteilung u. a. an: »Wenn auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle alle pathologischen Symptome verschwinden, bleibt doch noch immer ein nicht zu unterschätzender Teil übrig, bei dem die abnormen Reaktionen auf normale Reize auch während der späteren Lebensabschnitte krankhafte Erscheinungen hervorrufen.« Da, wie erwähnt, nur ein kleinerer Teil der Patienten sich zur Nachuntersuchung eingefunden hat, besteht selbstverständlich die Gefahr, dass eine Überrepräsentation schwererer Fälle vorliegt (s. weiter oben). Das Material ist ferner klein. Die Autoren grenzen im übrigen das Ekzem nicht als besondere Gruppe ab, weswegen die Angaben in diesem Zusammenhange kein so grosses Interesse besitzen.

In ihrem Material, das aus 239 Patienten bestand, glückte es *O'Keefe* und *Rackemann* bei 193 Fällen Angaben über den Verlauf des Ekzems zu erhalten. Die Länge der Beobachtungszeit wurde nicht angegeben. Das Ekzem war bei 70 Fällen ausgeheilt und bestand noch bei 123. Bei 63 der eben erwähnten ausgeheilten 70 Fälle lagen mehr ins Einzelne gehende zeitliche Angaben vor. Von diesen 63 waren  $\frac{2}{3}$  während einer kürzeren Zeit als 2 Jahre ausgeheilt, die mittlere Dauer war 25 Monate. Die Autoren führen weiter an, dass die Dauer von der Zeit des Ekzemdebuts abhängig zu sein scheint; 45 wiesen einen Beginn vor dem vierten Monat auf — 21 Monate mittlere Dauer, 18 begannen nach dem vierten Monat — 37 Monate mittlere Dauer. Da nur für einen kleineren Teil des Materials zeitliche Angaben vorliegen und ferner die Länge der Beobachtungszeit nicht angegeben wird, ist es selbstverständlich schwer sich eine Vorstellung über die wirkliche Bedeutung der Ergebnisse der Autoren zu bilden.

Schliesslich soll erwähnt werden, dass in dem aus 818 Kindern mit Ekzem bestehenden Material von *Jordan* und *Kifer* die Mehrzahl im zweiten oder dritten Lebensjahr ausheilte.

Beurteilt nach den hier zitierten Arbeiten scheint die Mehrzahl der Ekzemfälle während des früheren Kindesalters auszuheilen, während eine Reihe von Fällen einen

chronischer verlaufenden Typus annimmt. Die meisten Autoren machen geltend, dass es sich im letzteren Falle meistens um Prurigo Besnier handelt. *Finkelstein*, der zwischen Ekzem und Neurodermitis unterscheidet, gibt somit an, dass es das Ekzem bzw. die Ekzemkomponente in den Mischformen ist, die in einem früheren Stadium ausheilt, während die Neurodermitis bzw. die Neurodermitiskomponente in den Mischformen mehr oder minder lang bestehen bleibt.

Von den oben angeführten Nachuntersuchungen wird leider nur in einer, nämlich der von *v. Schulthess Reehberg* eine nähere Beschreibung der bei der Nachkontrolle vorgefundenen Ekzeme gegeben. Diese scheinen wenigstens zum grössten Teil Prurigo Besnier gewesen zu sein.

In diesem Zusammenhang soll über einige Arbeiten berichtet werden, in welchen die Autoren von festgestellten Fällen mit Prurigo Besnier ausgehen und in der Anamnese nachforschen, in welchem Umfange in der früheren Kindheit Ekzem vorgelegen hat.

*Haxthausen* (1925) verfügt über ein Material von 38 Prurigo Besnier-Fällen. Von diesen debutierten 23 während der ersten 2 Lebensjahre und wiesen da meistens den Typus eines Gesichtsekszems auf. Von den übrigen begannen alle mit Ausnahme von 2 vor dem 15. Lebensjahr. Verf. hebt hervor, dass der Prurigo Besnier meistens eine Tendenz aufweist, in der Adoleszenz zu verschwinden.

*Rost und Keller* (1929) ist es unter erwachsenen Patienten während einer fünfjährigen Periode in der Klinik in Freiburg nur möglich gewesen 150 Fälle mit »spätexsudativem Ekzematoid«, d. h. Prurigo Besnier, aufzufinden; sie nehmen an, dass diese Dermatose relativ selten ist. Anamnestisch konnten bei fast 50 % während der ersten 5 Lebensjahre folgende Zeichen für exsudative Diathese nachgewiesen werden: Gneis, Milchschorf oder Ekzem in den Beugefalten. Unter der Schulzeit bestanden in der Hauptsache nur Veränderungen weiter, die nach den Beschreibungen Prurigo Besnier waren. Mit dem Eintritt der Pubertät erreichten die Symptome ein Minimum um dann in einer gewissen Anzahl von Fällen plötzlich wieder verschlechtert zu werden. *Rost*

bezeichnet den Prurigo Besnier als »spätexsudatives Ekzematoid«, und zwar vor allem auf Grund seiner oft »lückenlosen Herkunft« aus den oben genannten Hautveränderungen, die »exsudatives Ekzematoid« genannt werden. Rost und Keller grenzen freilich den Begriff Ekzema infantum nicht klar ab, ihre Angaben sind aber doch in diesem Zusammenhange von einem gewissen Interesse.

Eine ähnliche Untersuchung wurde von Müller ausgeführt (1929), der ein aus ungefähr 200 Fällen bestehendes Material aus »beiden Perioden des Status exsudativus«, welche im Hinblick auf die Hautsymptome das »exsudative Ekzematoid« (Höhepunkt im 1. und 2. Lebensjahr) und das »spätexsudative Ekzematoid« (Höhepunkt nach der Pubertät) umfassen, zusammengestellt hat (vgl. weiter oben).  $\frac{2}{3}$  der Fälle mit »spätexsudativem Ekzematoid« hatten während des Säuglings- und Kleinkindesalters ein »exsudatives Ekzematoid«. Hierbei lag entweder ein kontinuierlicher Übergang von der früheren Periode in die spätere oder auch ein freies Intervall mit einer späteren Neuerkrankung, dann in der Regel während und nach der Pubertätszeit, vor.

Boddin (1930) nachuntersuchte 33 Patienten mit neurogenem Ekzem (Prurigo Besnier). Von diesen erkrankten 14 während des Säuglingsjahres. Die übrigen bekamen ihre Hautsymptome später. Das höchste Erkrankungsalter war 9 Jahre. Bei der Nachuntersuchung befanden sich ungefähr  $\frac{2}{3}$  der Patienten in einem Alter von 4—13 Jahren und der Rest in einem Alter von 15—20 Jahren. Bei 19 Patienten bestand die Hautkrankheit noch, einige derselben waren jetzt 18—20 Jahre alt. Bei den 14 gesunden Fällen war die Dermatoze in einem Alter von 2—11 Jahren ausgeheilt. Boddin bemerkt, dass es sich bei den chronischen Fällen besonders um solche handelte, die bereits im Säuglingsalter oder vor dem Schulalter ihr Debut hatten.

Bamber, der ausser seinem aus 50 Kindern mit Ekzema infantum bestehenden Material auch 50 Fälle mit Prurigo Besnier studiert hat, teilt mit, dass den zuletzt genannten Dermatosen in etwa 50 % ein Gesichtsekzem vorausging, und zwar unmittelbar oder mit einem gesunden Intervall zwischen den beiden Schüben.

*Brunsting* (1936) führt an, dass von seinen 101 Fällen mit Prurigo Besnier (Alter 13—35 Jahre) 57 Ekzema infantum gehabt haben. 23 derselben hatten ihre Hautsymptome mehr oder minder kontinuierlich seit der frühesten Kindheit, während die übrigen längere freie Intervalle aufgewiesen haben. Schliesslich soll eine Angabe von *Tachau* (1939) angeführt werden, die besagt, dass von 238 Fällen mit Prurigo Besnier 23.1 % im 1. Lebensjahre begannen und 24 % im zweiten.

Beurteilt nach den hier referierten Arbeiten scheint der Prurigo Besnier somit in einem hohen Prozentsatz als gewöhnliches Kinderekzem zu beginnen, was ja auch die allgemeine Ansicht ist.

Wir gehen nun dazu über, die *komplizierenden Affektionen*, für welche Patienten, die Ekzema infantum haben oder gehabt haben, disponiert sein sollen und denen viel Interesse gewidmet wurde, zu besprechen.

Es bestand ja lange die Ansicht, dass Ekzema infantum als eine typische Äusserung der sog. exsudativen Diathese anzusehen ist, eine Einstellung, welche die Aufklärung des Pathogeneseproblem es nicht erleichtert hat und im übrigen nunmehr kaum als aktuell angesehen werden kann. In Übereinstimmung mit der eben erwähnten Einstellung wurde geltend gemacht, dass Ekzemkinder eine Neigung zu haben scheinen auch von anderen Krankheitszuständen innerhalb dieses Gebietes betroffen zu werden. Es wurde somit behauptet, dass Ekzemkinder öfter als andere Kinder Entzündungen der Schleimhäute, besonders in den oberen Luftwegen, Hyperplasie des lymphatischen Apparates und dergleichen bekommen. Untersuchungen über einschlägige Verhältnisse, besonders die Infektionsneigung in den oberen Luftwegen, sowie über die Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes wurden von *Moro* und *Kolb* sowie von *v. Schullthess* *Rechberg* ausgeführt. Da es sich hierbei teils um sehr häufig vorkommende, teils um sehr schwer abzugrenzende Affektionen handelt, muss selbstverständlich das Ergebnis solcher Untersuchungen mit einer Reihe von Unsicherheitsmomenten belastet sein. Wir beschränken uns



deswegen darauf diese Untersuchungen kurz erwähnt zu haben.

Ferner liegt es in der Natur der Sache, dass das Ekzem als solches durch Sekundärinfektionen mit evt. nachfolgenden ernsthafteren Konsequenzen kompliziert werden kann, was hier nicht näher behandelt werden muss.

Allmählich wurde aber das Interesse mehr auf den sog. allergischen Krankheitskomplex<sup>\*</sup> gerichtet und man hat vielerorts betont, dass Patienten, die Ekzema infantum haben oder gehabt haben, eine Disposition für eine Reihe von Krankheiten innerhalb dieser Gruppe aufzuweisen scheinen (mehrere dieser Krankheiten wurden im übrigen auch zu den Manifestationen der exsudativen Diathese gerechnet).

Die Erklärung hierfür soll darin liegen, dass ja die Allergie auch als der dominierende Faktor in der Pathogenese des Ekzema infantum angesehen wird. Die Krankheitszustände, die hierbei am meisten hervorgehoben wurden, sind Asthma, vasomotorische Rhinitis und Heuschnupfen, Urtikaria, Strophulus, Quinckeödem sowie die sog. allergischen abdominalen Beschwerden. Ferner auch andere Ekzemformen als die bisher hier behandelten. Dass bei diesen Krankheiten allergische Komponenten eine entscheidende Rolle spielen, wird im grossen und ganzen als zutreffend angesehen, wenn auch die Einschränkung gemacht wird, dass dieselben Krankheitsbilder in einer Reihe von Fällen auch einen nicht-allergischen Ursprung haben können. Eine andere Krankheit, die in diesem Zusammenhang erwähnt wird, ist die Migräne, deren Genese aber als weniger erforscht angesehen werden muss.

Was weiter oben über die Disposition für gewisse sog. allergische Krankheiten bei Fällen mit Ekzema infantum angeführt wurde, scheint nach in der Literatur angeführten Ansichten in noch höherem Grade für Prurigo Besnier zu gelten, und zwar besonders im Hinblick auf die Frequenz der Komplikation mit Asthma. Es wurde sogar angeführt, dass die Mehrzahl der Ekzempfälle, die sog. allergische Komplikationen bekommen hat, in Wirklichkeit initiale Prurigo Besnier-Fälle gewesen sind.



Die hier angeführten Probleme sind in einigen Arbeiten über Ekzema infantum behandelt worden. Wir verweisen hierbei auf folgende Aufstellung (s. S. 18), in welcher die Frequenz der bei der Untersuchung abgelaufenen oder immer noch bestehenden allergischen Affektionen angeführt wurde.

Die drei ersten Untersuchungen wurden bereits in einem anderen Zusammenhang besprochen, weswegen wir auf die dort angeführten Gesichtspunkte verweisen, die auch hier Gültigkeit besitzen. Zu den in der Zusammenstellung angeführten Angaben sollen aber einige Ergänzungen hinzugefügt werden.

*Moro* und *Kolb* stellten somit auch Idiosynkrasie gegenüber Ei in Form von dyspeptischen Symptomen, Urtikaria, Fieber oder Asthma in 4.5 % fest, sowie Kopfschmerzen vom Typus der Migräne in 6.9 %. In ihrem Kontrollmaterial (vgl. S. 6) kam kein Asthmafall und auch kein Fall mit Idiosynkrasie gegenüber Ei vor. Migräne kam in 5 % vor. Vergleichspunkte im Hinblick auf Urtikaria und Strophulus fehlen, weil u.a. eine Bedingung für die Aufnahme einer Person in das Kontrollmaterial war, dass die Betreffende weder früher noch später irgend eine Art von Dermatose aufgewiesen hat. Die Autoren behaupten im Anschluss an das weiter oben Stehende, dass der Unterschied zwischen dem Ekzemmaterial und dem Kontrollmaterial im Hinblick auf das Vorkommen von Idiosynkrasie gegenüber Ei sowie Asthma »sehr auffallend« ist, ein Schluss, der als etwas kühn bezeichnet werden muss.

*v. Schulthess* *Rechberg* unterscheidet bei der Angabe der Frequenzwerte zwischen dem Säuglingsalter, dem Spiel-Schulalter und dem Pubertätsalter. Die zwei erstgenannten Altersperioden sind wie ersichtlich in der Zusammenstellung angeführt worden. In diesen beiden Altersgruppen handelt es sich um dieselben 64 Patienten. Inwieweit die im Spiel-Schulalter festgestellten Komplikationen z.T. neu hinzugekommen sind oder evt. eine Fortsetzung der im Säuglingsalter vorhanden gewesen sind, wird nicht angegeben, abgesehen davon, dass einer der Asthmafälle im Säuglingsalter debütiert haben soll. Vor dem Pubertätsalter sind wahr-

Verfasser	Grösse d. Materials	Beobach- tungs- i. Jahren	Allergische Affektionen in % der Anzahl Pat.				
			Asthma	Heuschn.	Stroph.	Urtikaria	Ang.-neur. Ödem
Moro und Kolb (1910)	100	3—11	2.3	—	—	50.0	—
v. Schulthess Reehberg (1918)	64	10—40	4.7 <sup>1</sup>	—	25.0 <sup>1</sup>	4.7 <sup>1</sup>	—
"	"	"	7.8 <sup>2</sup>	—	4.7 <sup>2</sup>	12.5 <sup>2</sup>	—
O'Keefe u. Rackemann (1929)	239	?	11.3	—	—	—	—
Casper (1937)	112	1—10?	8.9	—	—	—	—
Seebach (1938)	85	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —16	1.2	—	—	1.2	—
Ratner (1938)	111	?	36.0	—	—	—	—
Bacal (1938)	90	?	63.3	6.7	2.2	16.7	4.4

<sup>1</sup> Säuglingsalter.<sup>2</sup> Spiel-Schulalter.

scheinlich einige Patienten aus dem Material ausgeschieden, da die Beobachtungszeit für das Material ja mit 10—40 Jahren angegeben wird und die Mehrzahl der Patienten bei der 1. Beobachtung Säuglinge waren. Wie gross das Material in diesem Alter war, wird aber nicht angegeben. Im übrigen wird für diese Altersgruppe nur angeführt, dass ein Patient an Heuschnupfen litt, während Angaben über das evt. Vorkommen der übrigen, weiter oben berührten Krankheiten, wie z.B. Asthma, Urtikaria u. s. w. fehlen. Neben den in der Zusammenstellung erwähnten Affektionen gibt der Autor migräneähnliche Kopfschmerzen im Spiel-Schulalter in einer Frequenz von 39 % an, was er besonders in seiner schliesslichen Beurteilung hervorhebt. Falls der Autor unter migräneähnlichen Kopfschmerzen wirklich Migräne versteht, muss die letztgenannte Angabe, besonders im Hinblick auf die Schwierigkeiten eine sichere Migränediagnose zu stellen, als recht zweifelhaft angesehen werden.

Über die vorher nicht eingehender beschriebenen und in der Zusammenstellung angeführten Untersuchungen kann folgendes erwähnt werden. *Casper* studierte die Krankengeschichten der Universitätsklinik in Bonn vom Jahre 1924 und in den folgenden Jahren und wählte zur Nachuntersuchung 210 Kinder aus, die wegen Asthma bronchiale + Ekzem, chronische Bronchitis + Ekzem sowie nur Ekzem behandelt wurden. Es gelang dem Autor offenbar das ganze Material einer Nachkontrolle zu unterziehen. In unserer Aufstellung haben wir nur die Gruppe aufgenommen, die hier am meisten interessiert, nämlich Patienten mit nur Ekzem (112 Fälle). In der Gruppe »chron. Bronchitis + Ekzem« betrug die Asthmafrequenz 7.1 %. Die Länge der Beobachtungszeit wurde nicht angegeben, sie war aber bei den Fällen, für welche nähere Angaben gemacht wurden, zwischen 1—10 Jahre lang.

*Seebach* ging von 410 Fällen mit Ekzem aus, von welchen er aber nur mit 146 Kontakt erhalten konnte. Da aber die Patienten zu Hause aufgesucht wurden, muss dies ja nicht eine Auswahl eines bestimmten Ekzemytypus bedeuten (vgl.

auch weiter oben). Von diesen 146 Patienten wurden 61 ausgeschlossen; 5 starben an interkurrenten Krankheiten und bei den übrigen ausgeschlossenen Fällen war entweder die Anamnese unvollständig oder auch die Ekzemdiagnose unsicher. Die Frequenzwerte des Autors sind, verglichen mit denen der Mehrzahl der anderen Untersucher, auffällig niedrig, was mit der für mehrere Fälle kurzen Beobachtungszeit zusammenhängen kann.

*Ratner* gibt nicht klar an, wie die Ekzemgruppe (111 Fälle) in seinem Material (Kinder mit verschiedenen allergischen Krankheiten) zusammengestellt wurde und auch nicht die Beobachtungszeiten. Er scheint aber teilweise auch von anderen allergischen Affektionen (Asthma, Heuschnupfen u. s. w.) ausgegangen zu sein und hierbei in der Anamnese und bei der Untersuchung nach dem Vorkommen von Ekzema infantum nachgeforscht zu haben, sowie bei einem positiven Befund den Fall zur Ekzemgruppe gezählt zu haben. Das Ergebnis (auffällig hohe Asthmafrequenz im Ekzemmaterial) ist deswegen hier wahrscheinlich irrtümlich. In der Arbeit wird im übrigen angeführt, dass auch Urtikaria und Heuschnupfen als Komplikation bei Ekzemkindern auftraten, Frequenzwerte wurden aber nicht angegeben. Es wird aber betont, dass Asthma die häufigst vorkommende Komplikation war, an zweiter Stelle stand Urtikaria, während Heuschnupfen die kleinste Rolle gespielt hat.

Auch aus der Arbeit von *Bacal* ergibt sich nicht klar, wie die Ekzemgruppe (90 Fälle) in seinem Material (verschiedene allergische Affektionen) zusammengestellt wurde oder wie lange die Beobachtungszeiten waren. Ebenso wie in der vorhergehenden Arbeit scheint aber auch hier der Autor teilweise von anderen allergischen Affektionen ausgegangen zu sein, weswegen wahrscheinlich die Ergebnisse irrtümlich sind. Die auffallend hohe Frequenz an Asthma scheint im übrigen hierauf hinzuweisen. Ausser den in der Zusammenstellung angeführten Angaben, nennt der Autor als Ekzemplikationen auch vasomotorische Rhinitis (3.3 %) und nicht näher definierte »gastro-intestinale Allergie« (6.7 %).

Will man sich nun aus den Angaben in den hier aufgezählten Arbeiten ein Urteil bilden, so stösst man auf grosse Schwierigkeiten. Abgesehen von dem eben Gesagten, wird die Beurteilung vor allem auf Grund dessen, dass mit Ausnahme einer einzigen Arbeit (*Moro* und *Kolb*) Kontrollgruppen fehlen, sehr erschwert. Ferner wurde in einigen der Untersuchungen die Beobachtungszeit nicht angegeben und für die Mehrzahl der übrigen Arbeiten ist sie im Hinblick auf die hier einschlägigen Probleme recht kurz. Ausserdem hat keiner der Autoren angegeben, wie er den Ekzembegriff abgegrenzt hat oder mit anderen Worten, was unter der Bezeichnung Ekzem verstanden wird, was selbstverständlich von sehr grosser Bedeutung ist. Es würde auch von Interesse sein zu wissen, in welchem Ausmasse ein Teil der Ekzeme später den Prurigo Besnier-Typus angenommen hat. Es fehlen aber Angaben hierüber.

Wir wollen nun einige weitere Arbeiten erwähnen, in welchen hier einschlägige Probleme behandelt werden, in welchen die Angaben aber nicht so distinkt sind, dass sie in der obenstehenden Aufstellung angeführt werden könnten. In der Nachuntersuchung von *Stransky* und *Weber* wurde somit festgestellt, dass Asthma bei 7.5 % der Fälle vorlag, wobei aber das Ausgangsmaterial nicht ausschliesslich aus Ekzempatienten bestand. Vergl. im übrigen die auf S. 11—12 dargestellten Gesichtspunkte.

*Gray* (1926) hat brieflich Angaben über 75 Patienten verlangt, die 4—5 Jahre früher wegen Ekzema infantum behandelt wurden. In 40 Fällen erhielt er Antwort. 27.5 % der Fälle hatten Asthma oder »recurring bronchitis«. Da die beiden letztgenannten Affektionen in eine Gruppe zusammengeschlagen wurden, ist es nicht zu entscheiden, in einem wie grossen Prozentsatz die Komplikation Asthma aufgetreten ist. Ausserdem wurde ja nur in 40 von 75 Fällen eine Antwort erhalten, weswegen eine gewisse Auswahl nicht ausgeschlossen werden kann. Es ist ja, wie bereits erwähnt, wahrscheinlich, dass ein schwerer gearteter Krankheitsverlauf zu einem erneuten Kontakt mit dem Arzt mehr stimu-

liert als ein leichter, weswegen hier das Risiko vorliegt, dass schwerere Fälle überrepräsentiert wurden.

Ferner kann *Müller* erwähnt werden, der in seinem Aufsatz über etwa 200 Fälle aus beiden Perioden des »Status exsudativus« ganz allgemein angibt, dass die Kombination mit Asthma sowohl in der »Frühperiode« als auch in der »Spätperiode« oft vorkam.

*Smyth, Bain* und *Stallings* führen an, dass von 160 beobachteten Fällen mit Ekzema infantum bei 14.4 % nicht näher definierte »Respirationssymptome« vorgekommen sind. Ausserdem wird ohne zahlenmässige Angaben erwähnt, dass eine »abdominale Allergie« ein oft vorkommendes Symptom war. Im Hinblick auf den letztgenannten Symptomenkomplex reservieren sich aber die Autoren und heben hervor, dass hierbei auch nicht allergische Ursachen oft vermutet werden müssen.

Schliesslich kann eine Angabe von *Woringer* (1938) angeführt werden, dass 15–20 % der Säuglingsekzeme allmählich durch Asthma kompliziert werden (Angaben über ein evt. Material nicht vorhanden).

In den hier besprochenen Arbeiten sind ja die Autoren im grossen und ganzen von Materialgruppen ausgegangen, die aus Ekzempatienten (wahrscheinlich mit einem Einschlag von Prurigo Besnier) bestanden. Es kann nun von Interesse sein, zwecks Vergleich die Angaben bezüglich der Frequenz der hier zur Diskussion stehenden Affektionen in reinen Prurigo Besnier-Materialien zu studieren. Wir verweisen hierbei auf die weiter unten stehende Zusammenstellung. In einer Reihe der dort angeführten Arbeiten wird angegeben, dass die Dermatoze teilweise als Ekzema infantum debütiert hat. Die Patienten dieser Materialgruppen befanden sich zum grossen Teil im Pubertätsalter und im Alter nach der Pubertät und die angegebenen Frequenzwerte beziehen sich auf das, was die Autoren bei der Untersuchung bzw. durch die Anamnese erfahren konnten. Im Hinblick auf die Ergebnisse beschränken wir uns darauf auf die Zusammenstellung zu verweisen:

Verfasser	Grösse d. Materials	Allergische Affektionen in % der Anzahl Patienten				
		Asthma	Heuschn.	Stroph.	Urtikaria	Ang.-neur. Ödem
Keller (1925)	21	19.0	—	—	—	—
Haxthausen (1925)	38	18.4	2.6	—	—	—
Drake (1928)	28	21.4	—	—	—	—
Rost u. Keller (1929)	150	27.0	—	—	—	—
Levi (1931)	300	—	—	—	1.3	—
Brunsting (1936)	101	29.7	33.7	—	—	—

Im Hinblick auf die Komplikationen, die bei Ekzemkindern auftreten, kann es selbstverständlich auch von Interesse sein näher zu untersuchen, in welchem Alter und in welcher Reihenfolge sie aufzutreten pflegen. *Woringer* hat im Hinblick auf das Debutalter für Asthma 19 Asthmapatienten studiert, die Ekzema infantum gehabt haben (oder immer noch Ekzemsymptome aufwiesen). Das Asthma begann bei einem Fall während des 1. Lebensjahres, bei 3 Fällen im 2., bei 8 Fällen im 3., bei 5 Fällen im 4. und bei 2 Fällen im 5. Lebensjahre. Der Autor macht u.a. auf Grund dessen geltend, dass die Asthmafälle, denen ein Ekzema infantum vorausgegangen ist, dem Typus des »Frühasthmas« angehören, bei welchem das erste Auftreten in der Regel vor dem 5. Lebensjahre erfolgte. Die übrigen kindlichen Asthmafälle, d.h. die, welchen kein Ekzem vorausgegangen ist, haben ihr Debut nach *Woringer* später, gewöhnlich erst im Schulalter. Das Material von *Woringer* ist leider zu klein, um die Verhältnisse klar beleuchten zu können. Im übrigen liegen, soweit ich ermitteln konnte, keine Arbeiten vor, die versuchen die oben angeführte Frage aufzuklären. Es sind freilich zahlreiche allgemeine Angaben über das Debutalter für Asthma, Urtikaria u. s. w. zu finden, es darf aber vielleicht nicht als unwahrscheinlich angesehen werden (vgl. *Woringer*), dass die Fälle, welche bei Ekzemkindern auftreten, hierbei besondere Abweichungen aufweisen können.

In den weiter unten angeführten Arbeiten bestehen aber die untersuchten Gruppen zu einem Teil aus Ekzemkindern, weswegen die Angaben über das Debutalter in diesem Zusammenhang ein gewisses Interesse besitzen.

In der Arbeit von *Ratner* wird somit als Mittelwert für das Debutalter in der Asthmagruppe (158 Fälle) 3.6 Jahre (2 Mon.—13 Jahre), in der Urtikariagruppe (26 Fälle) 4.4 Jahre (5 Mon.—14 Jahre) und in der Heuschnupfengruppe (26 Fälle) 7.9 Jahre (9 Mon.—13 1/2 Jahre) angegeben. In der Untersuchung von *Bacal* werden für das Debutalter folgende Mittelwerte angeführt: Strophulus (7 Fälle) 2.5 Jahre, Asthma (147 Fälle) 2.75 Jahre, Urtikaria (33 Fälle) 3.4 Jahre, angioneurotisches Ödem (7 Fälle) 4.3 Jahre, vasomotorische Rhinitis (13 Fälle) 4.4 Jahre und Heuschnupfen (18 Fälle) 6.7 Jahre. *Comby* (1938) geht schliesslich von 75 Fällen mit kindlichem Asthma aus, von welchen 1/3 Ekzema infantum gehabt haben und gibt an, dass die Mehrzahl dieser Fälle zwischen dem 1. und 3. Lebensjahre debütiert haben. Verf. gibt hierbei keinen Unterschied zwischen den Asthmafällen, denen ein Ekzem vorausgegangen ist, und den übrigen an.

Was schliesslich den Verlauf der hier einschlägigen Ekzemkomplikationen betrifft, so war dieser, soweit ich ermitteln konnte, nicht Gegenstand einer Untersuchung. Freilich sind auch über diese Affektionen als solche mehrere Untersuchungen vorhanden, aber ebenso wie für das Debutalter darf es vielleicht auch im Hinblick auf den Verlauf nicht als unwahrscheinlich angesehen werden, dass die Fälle, die bei Ekzemkindern aufgetreten sind, besondere Abweichungen aufweisen können.

Im Anschluss an das bisher über die Disposition der Ekzemkinder für verschiedene, unterschiedlich geartete pathologische Zustände Angeführte, kann eine Frage als von Interesse angesehen werden, nämlich die, inwieweit Ekzemkinder für eine tuberkulöse Infektion empfänglicher sind als andere. Dieses Problem scheint aber bisher nur in einer Arbeit berührt worden zu sein, nämlich in der Nachuntersuchung von *Moro* und *Kolb*. Diese Autoren versuchen die Frequenz tuberkulinpositiver Fälle in ihrem Ekzemmaterial



zu ermitteln. Es wurden bei allen nachuntersuchten Patienten perkutane Tuberkulinprüfungen mit einer Ablesung nach 48 Stunden ausgeführt. Die Ablesung konnte bei 62 Fällen vorgenommen werden, die übrigen Geprüften kamen nicht zurück. Es ergab sich, dass die Reaktion in 60 % (der 62 Patienten) positiv war. Die Autoren sagen: »Der Prozentsatz positiver Salbenreaktionen war also mit Rücksicht auf das relativ niedrige Alter der untersuchten Kinder ein ungewöhnlich hoher.« Hier muss erwähnt werden, dass  $\frac{4}{5}$  des Materials dem Proletariat (im weiteren Sinne) angehörten, was dazu beigetragen haben muss, dass ein so hoher Prozentsatz positiver Tuberkulinprüfungen erhalten wurde. Dass ausserdem nur ein Teil der Patienten zur Ablesung der Tuberkulinreaktion zurückgekommen ist, kann in derselben Richtung gewirkt haben, da es am wahrscheinlichsten ist, dass ein positiver Ausschlag mehr zu einer ärztlichen Kontrolle stimuliert als ein negativer. Im übrigen wurde keine Tuberkulinuntersuchung im Kontrollmaterial vorgenommen, weswegen das Ergebnis als schwer beurteilbar anzusehen ist. *Moro* und *Kolb* sprechen sich im Anschluss an ihre Untersuchungsergebnisse wie folgt aus: »Wir meinen nicht, dass dafür eine grössere Häufigkeit der Tuberkuloseinfektion bei diesen Kindern verantwortlich zu machen ist. Viel wahrscheinlicher erscheint uns, dass für dieses Verhalten, das (von den Autoren) erwiesene Moment, der erhöhten vasomotorischen Erregbarkeit in Frage kommt; denn der Ausfall der kutanen Tuberkulinproben hängt nicht allein und selbstverständlich von der stattgehabten Infektion mit dem Tuberkelbazillus, sondern im hervorragenden Grade auch von der mehr oder minder leichten Erregbarkeit der Vasomotoren ab.«

Das Prognoseproblem bei Ekzema infantum wurde in den oben angeführten Arbeiten von verschiedenen Gesichtspunkten aus beleuchtet. Es verbleibt aber die Frage nach der *Mortalität*. Hierbei knüpft sich das Interesse in erster Linie an den Begriff Ekzemtod. Unter dem sog. Ekzemtod versteht man akute Todesfälle, die bei Ekzemkindern ohne deutliche Ursache auftreten sollen. Oft werden zwei Typen

unterschieden: 1. Das vorher mit Ausnahme von Ekzem völlig gesunde Kind stirbt plötzlich ohne Fieber oder andere Symptome für eine innere Krankheit. 2. Das Kind bekommt plötzlich hohes Fieber und weist ein schweres Krankheitsbild auf. Unter Dyspnoe, Zyanose und Somnolenz tritt der Tod innerhalb einiger weniger Stunden auf.

Dieses Phänomen wurde sehr viel diskutiert. Einige Autoren zweifeln völlig an der Existenz eines besonderen Ekzemtodes, indem sie ihn als mit anderen akuten Todesfällen als gleichgestellt ansehen, die auch bei nicht ekzematösen Patienten in der früheren Kindheit auftreten können (*Kassowitz* 1910, *Schoedel* 1940 u.a.). Dass ein Teil der Fälle mit sog. Ekzemtod möglicherweise mit einer intensiven Salbenbehandlung mit nachfolgender »Wärmestauung« in Zusammenhang stehen kann, wurde u.a. von *Jamin* (1939) behauptet. Im übrigen wurde eine Reihe von Ursachen supponiert, wie z.B. Status thymico-lymphaticus, Sepsis, Myokarditis, Anaphylaxie, »tiefere Stoffwechselstörungen« u. s. w. (*Feer* 1904, *Bernheim-Karrer* 1923, v. *Petheö* 1923, *Lemaire* und *Turquety* 1923, *Gaté* und Mitarbeiter 1929, *Pougeoise* 1933, *Lesné* 1938 u.a.). Es wurden auch recht zahlreiche Sektionen ausgeführt (*Feer* 1904, *Rehn* 1906, *Moro* 1920, *Abt* 1920, v. *Petheö* 1923, *Bernheim-Karrer* 1923, *Hudelo* und *Louet* 1924, *Gaté* und Mitarbeiter 1929, *Schwartz* 1934 u.a.). Die Angaben über die Sektionsbefunde sind aber sehr widersprechend. In vielen Fällen ergaben sich keinerlei positive Befunde.

Über die Frequenz des sog. Ekzemtodes liegen, soweit ich ermitteln konnte, nur folgende Angaben vor:

Im Material von *Moro* (1920) traten unter 237 Ekzemkindern 4 Todesfälle auf, die der Beschreibung »Ekzemtod« entsprechen. *Smyth*, *Bain* und *Stallings*: Von 160 Ekzempatienten starben 2 akut auf eine Weise, die dem Ekzemtod entspricht, der eine Fall starb aber im Anschluss an eine Injektion mit Diphtherieantitoxin. Im Material von *Schoedel* das aus 540 Ekzemkindern bestand, trat aber kein Todesfall auf, der als »Ekzemtod« angesehen werden könnte.

Im Hinblick auf die Mortalität überhaupt (also nicht nur

auf die Frequenz der »Ekzemtodesfälle«) bei Patienten, die Ekzema infantum haben oder gehabt haben, ist es an und für sich vorstellbar, dass sie höher als die durchschnittliche Mortalität liegt. Als Motivierung für diese Annahme kann u.a. die supponierte Tendenz zu akuten Todesfällen sowie die nach allem zu beurteilen erhöhte Disposition für verschiedene komplizierende Krankheitszustände, vergl. weiter oben, angeführt werden. Diese Frage wurde aber, so weit ich ermitteln konnte, in der Literatur nicht behandelt. In diesem Zusammenhange ist es aber von einem gewissen Interesse eine Untersuchung von *Koch* und *Schwartz* (1933) über 103 Säuglinge mit Ekzem, die in das Krankenhaus aufgenommen wurden, anzuführen. Von diesen wurden 56 wegen unkompliziertem Ekzem, der Rest—47—wegen Ekzem mit irgend einer anderen Komplikation (Impetigo, Otitis, Durchfall u. s. w.) aufgenommen. Während des Krankenhausaufenthaltes war die Mortalität in der ersten Gruppe 17.9 % und in der zweiten 10.6 %. Für die ganze Serie lag eine Mortalität von 14.5 % vor. Die Autoren machen im Anschluss hieran die Annahme, dass Ekzempatienten für Krankenhausinfektionen besonders empfänglich und anfällig sind.

Fassen wir die wichtigsten Untersuchungsergebnisse zusammen, die sich über die Prognose des Ekzema infantum in der Literatur vorfinden, so können wir feststellen, dass die Mehrzahl der Ekzeme im früheren Kindesalter auszuheilen scheinen, dass aber ein gewisser Teil einen chronischeren Verlauf annimmt, sowie dass ferner Ekzempatienten oft für verschiedene sog. allergische Krankheiten, besonders Asthma, disponiert zu sein scheinen. Die Untersuchungen haben aber in vieler Hinsicht schwer zu beurteilende und teilweise von einander abweichende Resultate ergeben und haben nicht eine ausreichende Aufklärung für das Prognoseproblem gegeben. Wir verweisen im übrigen auf das, was weiter oben bereits gesagt wurde.

---

## KAP. II.

### Material.

Das Material besteht aus einem Ekzemmaterial und einem Kontrollmaterial.

Das *Ekzemmaterial* umfasst 395 Fälle (240 männliche, 155 weibliche), die während ihrer ersten 2 Lebensjahre, spätestens 1924 und frühestens 1903, die unten angeführten Kinderkrankenhäuser bzw. deren Polikliniken wegen Ekzema infantum besucht haben oder deswegen aufgenommen worden waren. Das Material verteilt sich auf diese 3 Krankenhäuser in folgender Weise:

Universitätskinderklinik des Akad. Krankenhauses in Uppsala	85 Fälle,
Universitätskinderklinik »Kronprinsessan Lovisas Vårdanstalt», Stockholm	141 »
Universitätskinderklinik »Norrtulls Sjukhus», Stockholm	169 »
Insgesamt	395 Fälle

Da die Arbeit in erster Linie eine Untersuchung der Prognose beabsichtigte, war es selbstverständlich, dass eine bestimmte obere Altersgrenze (in diesem Falle 2 Jahre, s. weiter oben) festgestellt werden musste, unterhalb welcher sich die Patienten zur Zeit des eben erwähnten Krankenhausbesuches befunden haben müssen. Besuchten nämlich Patienten mit Ekzem, die evt. früher von anderen Ärzten behandelt wurden, erst nach dem fixierten Alter die eben erwähnten Krankenhäuser und Polikliniken wegen des immer noch bestehenden Ekzems, so hat man, beurteilt nach den vorher angegebenen Daten über die Dauer, Anlass zu vermuten, dass es sich um resistentere Fälle handelt; aus

diesem Grunde würde die Aufnahme solcher Patienten in das Material eine Überrepräsentation langwieriger Fälle bedeuten. Dass die Altersgrenze gerade bei 2 Jahren gezogen wurde, wird durch meine Absicht motiviert, nur das für das früheste Kindesalter charakteristische Ekzem, mit anderen Worten das Ekzema infantum, zu behandeln. Wie früher erwähnt, verliert nämlich das kindliche Ekzem mit steigendem Debutalter mehr und mehr seinen spezifischen Charakter.

Die Zeit für die Abgrenzung des Krankenhausbesuches nach oben bis einschliesslich 1924 wurde in der Absicht gewählt, dass die Patienten bei der Nachuntersuchung (s. weiter unten), die im Laufe der Jahre 1941 und 1942 vorgenommen wurde, das Pubertätsalter überschritten haben sollten, da diese Periode angeblich in diesem Zusammenhang von grossem Interesse sein soll. Dass ferner als untere Grenze gerade das Jahr 1903 gewählt wurde, ist vor allem dadurch bedingt, dass die Eintragungen auf die Poliklinikkarten vor dieser Zeit in einem der oben genannten Krankenhäuser ziemlich kurz gefasst waren und deswegen in diesem Zusammenhang keine sichere Anleitung geben können. Da ausserdem mehrere der Fragen, die im Schema der Nachuntersuchung vorlagen, nur von den Eltern (oder anderen nahestehenden älteren Verwandten) beantwortet werden konnten, war es ja notwendig, dass der betreffende Krankenhausbesuch zeitlich nicht weiter zurückliegen durfte, als dass man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit berechnen konnte, dass die Eltern des Patienten noch am Leben waren. Auch aus diesem Gesichtspunkt konnte die eben erwähnte zeitliche Grenze als recht geeignet angesehen werden.

Um mit den Patienten zur Nachuntersuchung leichter Kontakt erhalten zu können wurde ferner bestimmt, dass nur solche Patienten, die zur Zeit des eben erwähnten Krankenhausbesuches in Uppsala bzw. Stockholm gewohnt haben, in das Material aufgenommen werden sollen (s. weiter unten). Da die oben erwähnten Krankenhäuser in sehr grossem Ausmasse von der Landbevölkerung der Umgebung be-

sucht werden, bedeutet dies, dass eine wesentliche Anzahl von Patienten nicht mitgenommen werden konnte. Diese absichtliche Begrenzung erklärt auch zum grössten Teil das recht auffallende Verhalten, dass während der Zeit, die hier in Frage kommt, aus den 3 Krankenhäusern nur 395 Ekzempfälle zusammengestellt werden konnten.

Bei der Zusammenstellung des Materials habe ich in erster Linie die Kartenregister der Krankenhäuser (bzw. die Stammbücher für die Jahre, in welchen noch kein oder nur ein unvollständiges Kartenregister angelegt worden war) durchgesehen. Bezüglich des Poliklinikmaterials fehlten für einen Teil der hier in Frage kommenden Jahrgänge Kartenregister bzw. Stammbücher, weswegen in diesen Fällen die Poliklinikkarten der Ordnung nach durchgesehen werden mussten.

Ich suchte somit alle Fälle heraus, bei denen der Verdacht bestand, dass sie Ekzema infantum gehabt haben. Diese Diagnose kam hierbei überhaupt nicht vor (wurde erst später überhaupt angewandt). Die am häufigsten vorkommenden Bezeichnungen waren »Crusta lactea«, »Ekzem« und »exsudative Diathese«, wobei die erstgenannte Bezeichnung in der Majorität angewandt wurde. Dann ging ich auf die Originalkrankengeschichten über, bzw. auf die Poliklinikkarten (falls diese noch nicht geprüft worden waren), um an Hand der hier gemachten Angaben zu einem Urteil darüber zu gelangen, inwieweit die betreffende Dermatoze als dem Begriff Ekzema infantum entsprechend angesehen werden kann. Selbstverständlich war es hierbei notwendig primär bestimmte Minimalansprüche aufgestellt zu haben. Die Aufgabe war nicht leicht, da das Ekzem ja sehr variierende Bilder aufweisen kann. In gewissen Grenzen ist der alte Satz »Ekzem ist, was aussieht wie ein Ekzem« symbolisch. Andererseits sind ja gewisse charakteristischere Eigenschaften vorhanden — siehe Näheres im vorhergehenden Kapitel. Im Anschluss an das was dort angeführt wurde, wurde somit als Minimalforderung aufgestellt, dass die Dermatoze Papeln und Bläschen sowie Jucken aufgewiesen haben muss, um als Ekzem angesehen werden zu können. Im Hinblick auf die Begriffe Papeln und Bläschen waren die Angaben bei vielen

Fällen klar und verständlich. Bei anderen Fällen wurden freilich diese Benennungen nicht angewandt, aus den Beschreibungen war aber ersichtlich, dass solche vorgelegen haben. Das Vorhandensein von Hautjucken wurde in der Regel klar angegeben.

Bei der Durchsicht wurden nun die Patienten ausgesondert, für welche die Angaben zu kurzgefasst waren um eine sichere Beurteilung zu erlauben, ferner die Fälle, bei welchen der Ekzemcharakter auf irgend eine Weise in Frage gesetzt werden konnte. Auf diese Weise wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei welchen man annehmen konnte, dass eine Dermatitis seborrhoides vorgelegen hat. Waren hingegen sichere Zeichen für einen Ekzemeinschlag vorhanden (»sekundäre Ekzematisation«, »Mischformen«), so wurde der Fall in das Material aufgenommen. Selbstverständlich wurden reine Mykosen, Pyodermien und ähnliches ausgeschlossen. Andererseits wurde sorgfältig darauf geachtet, dass nicht nur schwerer geartete Fälle, sondern alle, auch leichtere, mitgenommen wurden, falls nur die Ekzempldiagnose als sichergestellt angesehen werden konnte. Im Hinblick auf den Prurigo Besnier wurde ja vorher bemerkt, dass diese Dermatoze im früheren Kindesalter nach Ansicht der meisten Autoren nicht mit Sicherheit von einem »gewöhnlichen Ekzem« abgetrennt werden kann. Bei den von mir durchgesehenen Fällen lagen auch niemals in diesem Alter deutlichere Anhaltspunkte dafür vor, einen Prurigo Besnier zu vermuten, weswegen die Abgrenzungsfrage hierbei nicht in Betracht gezogen werden musste. Hier kann ferner noch angeführt werden, dass keiner der von mir durchgesehenen Fälle zur Zeit des Krankenhausbesuches Symptome für andere allergische Affektionen als Ekzem aufgewiesen hat.

Für die Fälle, die den aufgestellten Forderungen genügten, wurden aus den Krankengeschichten bzw. den Poliklinikakten Angaben über Adresse und Geburtsdatum sowie, in dem Ausmasse, in welchem Angaben vorlagen, über einige andere Verhältnisse von Interesse, wie z.B. Geburtsgewicht, Ernährung u. s. w. erhalten.

Das auf diese Weise zusammengestellte Ekzemmaterial



wurde dann während der Jahre 1941 und 1942 nachuntersucht. Das zeitliche Intervall zwischen der ersten Beobachtung (erster Krankenhausbesuch) und der letzten Beobachtung (Nachuntersuchung), mit anderen Worten die Beobachtungszeit, variierte für die am Leben gebliebenen Patienten zwischen einem Minimum von 17 Jahren und einem Maximum von 35 Jahren. Für die Verstorbenen entsprach die Zeit für die letzte Beobachtung dem Datum des Todes-tages. Um Kontakt mit den Patienten zu erhalten, wurde auf folgende Weise verfahren:

Angaben über Name, Adresse und Alter wurden an das Pfarramt in Uppsala und in Stockholm an die Oberstathalterschaft (Archiv des Einwohneramtes) geschickt; von diesen Stellen wurden, falls der Patient immer noch in der betreffenden Stadt wohnte, Angaben über die jetzige Adresse erhalten. War der Patient vom ursprünglichen Heimort verzogen, so wurde das Datum des Umzuges sowie der neue Wohnort mitgeteilt. An den genannten Ort wurde nun erneut um Angabe der Adresse geschrieben u. s. w., bis schliesslich definitive Angaben über die neue Adresse erhalten wurden. Ausserdem wurde immer um Angaben evt. noch lebender Eltern oder anderer nahestehender Verwandter und deren Adressen gebeten. War der Patient gestorben, so wurden auf jeden Fall Angaben über Datum und Ort des Todes sowie über die Ursache desselben (s. weiter im Kapitel über die Mortalität) angefordert. Auch hier wurden Angaben über die Adresse der Eltern bzw. anderer nahestehender Verwandter erbeten.

Auf diese Weise wurden die gewünschten Angaben für 381 Patienten (= 96.5 % des gesamten Ekzemmaterials), und zwar 231 männliche und 150 weibliche erhalten. In dieser Zahl sind auch die gestorbenen Patienten enthalten. Bei den verbleibenden 14 Fällen handelt es sich um solche, die auf Grund der in den Krankengeschichten bzw. Poliklinikkarten allzu unvollständig angeführten Angaben über Namen und Alter, bei der Nachforschung nach der Adresse nicht aufgefunden werden konnten.

In der Absicht die Arbeit zu erleichtern und auch im



Hinblick auf die während der jetzt vorliegenden Krisenverhältnisse beschwerlichen und teuren Kommunikationen wurde nun die Einschränkung vorgenommen, nur die Patienten, welche in Uppsala oder Stockholm wohnen geblieben waren, einer eingehenderen Nachuntersuchung zu unterziehen. War der Patient gestorben, wurde die Einschränkung in analoger Weise vorgenommen und nur die Fälle mitgenommen, deren Eltern bzw. nahe Verwandten noch in den beiden Städten wohnten. Die Todesfälle waren hierbei alle im ursprünglichen Wohnort der Patienten eingetreten. Hier muss bemerkt werden, dass in allen den Fällen, in welchen die Patienten verzogen waren und immer noch lebten, auch die Eltern bzw. andere nahe verwandte Personen, wenn solche vorhanden waren, verzogen waren und nun an einem anderen Ort wohnten. Im Hinblick auf die Patienten, die gestorben waren und deren Angehörige verzogen waren, kann erwähnt werden, dass in einigen Fällen der Tod in Uppsala und Stockholm eingetreten war, in anderen Fällen erst dann, als der Patient in eine andere Gegend verzogen war.

Durch die erwähnten Einschränkungen verblieben 311 Fälle (189 männliche und 122 weibliche) für eine eingehendere Nachuntersuchung. Die verbleibenden 70 Fälle wurden indessen nicht weggelassen sondern zusammen mit den genannten 311 Fällen bei der Mortalitätsberechnung angewandt. Für alle 381 Fälle, somit auch für diese 70, war ja bekannt, ob der Patient zur Zeit der Nachuntersuchung noch am Leben war oder gestorben war und bei der letzteren Alternative lagen ausserdem Angaben u. a. über das Datum des Todesfalles sowie die Todesursache vor.

Bei der eigentlichen Nachuntersuchung wurde so vorgegangen, dass die Patienten in erster Linie zu Hause aufgesucht wurden, und zwar durch eine Krankenschwester, die sorgfältig über hierhergehörende Umstände orientiert worden war. Es wurde nämlich als unpraktisch erachtet, die Patienten in ein Krankenhaus zu bestellen, da wegen zahlreicher bei dieser Untersuchung vorkommender Fragen auch Vater oder Mutter oder ein anderer nahestehender

älterer Anverwandter hätte mitkommen müssen. Die Schwester hatte ein Formular mit verschiedenen Fragen mit sich. Ein Teil derselben (über frühere Verhältnisse) konnte am häufigsten von vorneherein auf Grund der Angaben, die aus den Krankengeschichten bzw. Poliklinikkarten entnommen werden konnten, beantwortet werden. In vielen Fällen wohnte der Patient immer noch bei den Eltern, weswegen hier meistens auf einmal eine vollständige Antwort erhalten werden konnte. Wohnte der Patient nicht mehr bei den Eltern oder war deren Heim aufgelöst, wurden erst vom Patienten selbst die Angaben eingeholt, die er geben konnte, hierauf suchte die Schwester die Eltern bzw. die Verwandten auf und ergänzte die Angaben. 5 Patienten waren während der gesamten Nachuntersuchungsperiode beim Militär, weswegen die Angaben über sie nur von den Angehörigen stammen. Nur in einer geringen Anzahl von Fällen, nämlich 8, standen die Patienten völlig allein. Die Angaben über diese Fälle sind selbstverständlich unvollständig, im Hinblick auf die Hauptpunkte aber zufriedenstellend. Falls die Patienten gestorben waren, wurden Angaben von den Eltern bzw. Angehörigen eingeholt, falls diese in Uppsala oder Stockholm wohnten. Hatte ein Patient, abgesehen vom ersten Krankenhausbesuch, eine Poliklinik aufgesucht oder war in ein Krankenhaus wegen einer der im Formular angeführten Krankheiten aufgenommen gewesen, wurde dies angezeichnet, worauf ich dann selbst die betreffenden Poliklinikkarten bzw. die Krankengeschichten durchgesehen habe. Lag das betreffende Krankenhaus ausserhalb von Uppsala oder Stockholm, wurden die Angaben brieflich eingeholt. Da die Patienten in einer sehr grossen Anzahl solche Krankenhausbesuche vorgenommen hatten, konnte auf diese Weise eine gute objektive Kontrolle über die Angaben der Patienten über Diagnose, Dauer der Krankheit u. s. w. erhalten werden.

Mit dieser Methode war es möglich für sämtliche 311 Fälle im grossen und ganzen zufriedenstellende Angaben zu erhalten.

Nachdem diese mit Hilfe der Krankenschwester ausgeführte Arbeit abgeschlossen war, führte ich selbst bei der

Mehrzahl der Fälle eine gleichartige Nachuntersuchung aus. Die Absicht bestand hierbei in erster Linie darin, eine weitere Kontrolle der Angaben zu erhalten und diese evtl. zu komplettieren. Während der Zeit, die zwischen der Untersuchung durch die Schwester und meiner eigenen verfloßen war, hatten ausserdem der Patient und seine Angehörigen Gelegenheit die Verhältnisse eingehender sich klar zu machen, weswegen ich erwartete, dass sie jetzt evtl. fehlerhafte Angaben korrigieren sowie Angaben über einige Fakta machen konnten, an die sie sich vorher nicht erinnern konnten. Ich benutzte bei meinen Besuchen das oben erwähnte Frageformular und wandte im übrigen dieselben Prinzipien an, die oben skizziert wurden, d.h. nicht nur der Patient, sondern auch vor allem die Eltern bzw. die Verwandten wurden befragt. Ausserdem wurde eine Untersuchung des Patienten, unter besonderer Berücksichtigung der Haut, der oberen Luftwege sowie der Lungen (physikalische Untersuchung) vorgenommen.

Auf diese Weise wurden 278 Fälle nachkontrolliert. In weiteren 22 Fällen, bei welchen ein persönlicher Besuch beim Patienten, bzw. den Angehörigen, als unnötig erachtet wurde, wurde die Kontrolle auf ein Telefongespräch eingeschränkt. Bei den verbleibenden 11 Fällen handelte es sich um solche, die nach den bestimmten Angaben der Eltern und Patienten nur Ekzem in der frühesten Kindheit gehabt haben und sonst völlig gesund gewesen sind. Die von mir auf diese Weise eingeholten Angaben stimmen sehr wohl mit denen überein, welche die Schwester angezeichnet hat. Es mussten nur einige kleinere Korrekturen vorgenommen werden, ausserdem konnten einige vorher unvollständig beantwortete Fragen durch komplettierende Angaben ergänzt werden.

Die im oben erwähnten Formular aufgestellten Fragen beziehen sich auf folgende Verhältnisse: 1. Alter der Eltern und Geschwister zur Zeit der Nachuntersuchung (wenn verstorben, beim Todesfall). Angaben über evtl. Vetternehe der Eltern. Vorkommen von Ekzem und anderen sog. allergischen Krankheiten (s. Punkt 9) bei den Eltern und Geschwistern. 2. Geburtsgewicht des Patienten. 3. Art der Ernährung

während der Säuglingszeit. 4. Typus des Ekzems im Hinblick auf die Lokalisation beim ersten Krankenhausbesuch. 5. Alter bei dem ersten Auftreten des ursprünglichen Ekzems. 6. Alter beim Aufhören des ursprünglichen Ekzems (s. ferner Punkt 8). 7. Eventuell spätere Veränderung des Ekzemtypus (Lokalisation in den Beugefalten!) und im gegebenen Fall Alter des Patienten in diesem Zeitpunkt. 8. Bei evt. Rezidiv des Ekzems Alter bei dessen (oder deren) Auftreten und Verschwinden, sowie der Charakter (Beugefaltentypus, Gewerbeekzem oder ähnliches) des Rezidives (der Rezidive). Als Ekzemrezidiv wurde hierbei ein neuer Ekzemschub nach einem beschwerdefreien Intervall von wenigstens 2 Jahren angesehen. Lag ein solches nicht vor, wurde der Verlauf als kontinuierlich angesehen. 9. Vorkommen anderer sog. allergischer Krankheiten, worunter hier Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria, angioneurotisches Ödem verstanden wurde. Alter bei der ersten und letzten Attacke. Bei einem beschwerdefreien Intervall von wenigstens 2 Jahren Zeitpunkt für dieses. 10. Vorkommen von Migräne. 11. Vorkommen von Polyarthritis ac., Nephritis ac. und Ulcus ventriculi s. duodeni. 12. Vorkommen von Lungentuberkulose.

Die Fragen 2—5 konnten, wie bereits angedeutet, im grossen und ganzen durch die Angaben beantwortet werden, die in den ursprünglichen Krankengeschichten bzw. Poliklinikakten vorhanden waren. War dies nicht so, wurden bei der Nachuntersuchung komplettierende Angaben eingeholt.

Die in Punkt 8 aufgestellte Forderung für ein wenigstens 2-jähriges beschwerdefreies Intervall, damit ein neuer Ekzemschub als Ekzemrezidiv gerechnet werden kann, ist selbstverständlich diskutabel. Das kindliche Ekzem kann indessen nicht selten Perioden mit einer partiellen Heilung aufweisen, in welchen es nur unbedeutende Beschwerden verursacht. Es liegt mit anderen Worten keine scharfe zeitliche Grenze vor, nach deren Überschreiten man eine Gesundung feststellen kann. Im Hinblick hierauf, muss man eine ungefähre Karenzperiode anwenden. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Forderung auf eine Symptombfreiheit von während wenigstens 2 Jahren aufgestellt; diese Forderung kann als

streng angesehen werden, bedeutet aber andererseits eine gewisse Garantie dafür, dass eine wirkliche Gesundung vorgelegen hat. Da das Intervall ausserdem in vielen Fällen wahrscheinlich zeitlich weit zurück lag, bestand die Gefahr, dass ein kürzeres Intervall leicht vergessen werden konnte. Andererseits wurde es als ungeeignet erachtet, eine längere Minimalzeit als 2 Jahre zu fordern, da hierdurch vielleicht eine Reihe wirklich beschwerdefreier Perioden nicht ausgezeichnet worden wäre und der Ekzemverlauf auf diese Weise schwerer erschienen wäre als es der Wirklichkeit entsprach. Da im grossen und ganzen die gleiche Überlegung auf die unter Punkt 9 angeführten Krankheiten angewandt werden kann, wurden dort entsprechende Bestimmungen eingeführt.

Dass Migräne im Formular als besondere Gruppe angegeben und nicht zu den unter Punkt 9 angeführten Affektionen gezählt wurde, wird dadurch motiviert, dass ihre Pathogenese immer noch ziemlich unerforscht ist, während das Asthma u. s. w. von den meisten Autoren als typisch und repräsentativ für die sog. allergische Krankheitsgruppe (vgl. im übrigen weiter oben) angesehen wird. Von den übrigen Krankheiten die evtl. zu der unter Punkt 9 erwähnten Gruppe zu zählen wären, seien vor allem die sog. vasomotorische Rhinitis sowie die sog. allergischen Abdominalbeschwerden angeführt. Die erstgenannte wird jetzt allgemeiner als eine grössere Krankheitsgruppe aufgefasst, zu welcher der Heuschnupfen zu zählen ist. Dass hier nur der Heuschnupfen mitgenommen wurde, beruht darauf, dass die übrigen Formen der vasomotorischen Rhinitis aus anamnestischen Gesichtspunkten so uncharakteristisch sind, dass es hierbei wahrscheinlich bei der Mehrzahl der Fälle schwer oder unmöglich gewesen wäre, eine sichere Diagnose zu erhalten. Dasselbe gilt für die sog. allergischen Abdominalbeschwerden. Die unter Punkt 9 angeführten Affektionen weisen hingegen im allgemeinen charakteristischere Krankheitsbilder auf. Bei der Beurteilung der Diagnosen wurden auch hierbei bestimmte Forderungen aufgestellt, auf welche wir später zurückkommen werden (s. Kap. über die Prognose).

Die unter Punkt 11 angeführten Krankheiten repräsen-

tieren eine Krankheitsgruppe, die in diesem Zusammenhang Interesse besitzen kann. Einige Autoren haben nämlich auch hierbei eine allergische Ursache annehmen wollen, obwohl diese, wenigstens bei der Mehrzahl der Fälle noch als unbewiesen angesehen werden muss. Da indessen bisher keine Untersuchung im Hinblick auf Ekzempatienten ausgeführt wurde, wurden sie hier als besondere Gruppe angeführt. Dass gerade die oben genannten 3 Krankheiten gewählt wurden, ist darin begründet, dass sie so typische Symptombilder aufweisen. Punkt 12 schliesslich, beabsichtigte in gewissem Masse die Frage zu beleuchten, inwieweit Ekzempatienten für eine tuberkulöse Infektion empfänglicher sind als andere Personen (s. das vorhergehende Kapitel). Bezüglich der Forderungen, die für die Diagnosen in Punkt 10—12 aufgestellt wurden, s. das Kapitel über die Prognose.

*Kontrollmaterial.* Dieses umfasst 465 Fälle (284 männliche, 181 weibliche). Da es auf grosse Schwierigkeiten stiess, ein solches Material auf eine andere Weise zu erhalten, wurden hierzu Patienten herangezogen, die früher die Poliklinik des Kinderkrankenhauses in Uppsala besucht haben. Die Arbeit wurde erst dann begonnen, nachdem das ursprüngliche Ekzemmaterial zusammengestellt worden war. Die hauptsächliche Bedingung dafür, dass ein Patient in das Material aufgenommen wurde, war, dass der Betreffende kein Ekzema infantum gehabt hat. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die wegen schwererer Krankheiten, wie Pneumonien, schweren Dyspepsien u. s. w. die Poliklinik aufgesucht hatten. Das Kind durfte auch vor dem Poliklinikbesuch keine ernsthaftere Krankheit gehabt haben. Im übrigen durfte der Grund für den Besuch in der Poliklinik wie immer geartet sein und bestand somit, ausser von insgesamt 155 Fällen mit den Diagnosen Ernährungskontrolle und Nihil, in solchen leichten Erkrankungen, wie sie die meisten Kinder durchzumachen pflegen: Infektionen der oberen Luftwege in Form von Rhinitis ac., Pharyngitis ac., Nasopharyngitis ac. und Angina tons. (122 Fälle), Verdauungsstörungen wie Dyspepsia ac. und Obstipatio (66 Fälle), Rachitis lev. (35 Fälle), Anaemia sec. lev. (24 Fälle), Hernia umb. und Hernia ing.

(25 Fälle), Strophulus (5 Fälle), Urtikaria (2 Fälle). Bei den verbleibenden etwa 30 Fällen lagen folgende Diagnosen vor: Combustio, Congelatio, Naevus vasculosus, Rubeola, Contusio ped., Haematoma musc. sternocleido-mast., Oxyuris, Vulvit. ac. lev. und ähnliches.

Um mit dem Ekzemmaterial völlig vergleichbare Verhältnisse zu erhalten, wurde auch hier die Bestimmung angewandt, dass der Poliklinikbesuch der Patienten während des ersten 2 Lebensjahre stattgefunden haben muss, sowie spätestens 1924 und frühestens 1903. Irgend eine Gesundheitskontrolle wurde selbstverständlich am Ende des zweiten Jahres nicht ausgeführt. Es ist somit nicht absolut ausgeschlossen, dass ein Patient z. B. während des ersten Lebensjahres in die Poliklinik gekommen ist und während des zweiten Jahres ein Ekzema infantum bekommen hat, weswegen er nicht die betreffende Klinik besucht hat. Bei der Nachkontrolle, welcher der grösste Teil der Patienten unterzogen wurde (s. weiter unten), wurden aber auch Angaben über den Zustand während der frühesten Kindheit eingeholt. Niemals lag hierbei Verdacht auf Ekzema infantum vor, weswegen man wenigstens bei diesen Fällen kaum mit einer solchen Eventualität rechnen muss.

Die Kontrollpatienten wurden ferner aus den verschiedenen Jahrgängen auf eine solche Weise ausgewählt, dass man berechnen konnte, dass sie ungefähr dieselbe Verteilung im Hinblick auf den Eintritt in das Material und ungefähr dieselbe Verteilung auf beide Geschlechter wie im Ekzemmaterial aufweisen würden. Hierbei wurde also so vorgegangen, dass ich in den Stammbüchern der Poliklinik vom Beginn der aktuellen Jahre ausging und nach der Reihenfolge in denselben die Patienten auswählte, die den aufgestellten Forderungen entsprachen. Nachdem ich somit etwas mehr Kontroll- als Ekzempatienten während des entsprechenden Jahres ausgewählt hatte, ging ich auf das nächste Jahr über und verfuhr auf dieselbe Weise u. s. w.

Im übrigen wurde in Analogie zum Ekzemmaterial das Prinzip angewandt, dass nur die Patienten, die zur Zeit des



ersten Poliklinikbesuches in Uppsala wohnten, in das Material aufgenommen wurden.

Das auf diese Weise erhaltene Material konnte im grossen und ganzen so betrachtet werden, dass es durchschnittlichen Kindern desselben Alters ohne Ekzema infantum entsprach. Freilich bestand es aus Patienten, welche die Poliklinik aufgesucht haben, man darf aber sagen, dass dies teilweise dadurch kompensiert wurde, dass schwere Krankheitsfälle ausgesondert worden waren. Ausserdem handelte es sich hierbei um eine gebührenfreie Poliklinik, was bedingt haben dürfte, dass bei einem Teil der Fälle keine so deutlichen Indikationen für den Besuch vorgelegen haben. Würde trotzdem die Morbidität in dem Kontrollmaterial etwas höher als bei Kindern im allgemeinen ohne Ekzema infantum liegen, so kann doch folgende Überlegung als motiviert angesehen werden: Würde es sich bei dem schliesslichen Vergleich zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial ergeben, dass Patienten des ersteren eine grössere Frequenz an bestimmten Krankheiten aufweisen als Patienten des letzteren, so besteht ein gewisser Anlass anzunehmen, dass der Frequenzunterschied hierbei noch mehr ausgesprochen wäre, falls das Kontrollmaterial gegen Individuen im allgemeinen, die kein Ekzema infantum gehabt haben, ausgetauscht worden wäre, da eine von Anfang an grössere Morbidität (in diesem Falle im Kontrollmaterial, verglichen mit Kindern im allgemeinen ohne die eben genannte Dermatoze) in gewissem Ausmasse wahrscheinlich auch im weiteren Verlauf für eine höhere allgemeine Morbidität disponiert.

In diesem Kontrollmaterial sind auch einige Patienten (7) enthalten, die wegen einer anderen sog. allergischen Krankheit als Ekzem die Klinik aufgesucht haben, nämlich in diesen Fällen wegen Strophulus und Urtikaria. Die Absicht war, bei den schliesslichen Berechnungen diese Fälle teils mitzurechnen und sie teils auszuschliessen, um auf diese Weise das Ekzemmaterial einerseits mit einem Material vergleichen zu können, das Individuen im allgemeinen, die kein Ekzema infantum gehabt haben, eher entspricht und andererseits mit einem insoferne ausgewählteren Material, als in diesem die



Patienten zur Zeit des ersten Klinikbesuches überhaupt keine deutlichen Zeichen für das Vorliegen einer Allergie aufgewiesen haben.

Das Kontrollmaterial wurde in Analogie mit dem Ekzemmaterial nachuntersucht; die Nachuntersuchung wurde ebenfalls während der Jahre 1941 und 1942 ausgeführt. Die Beobachtungszeit variierte hier für die lebenden Patienten zwischen 17 und 38 Jahren. Angaben über Adressen und ähnliches wurden gemäss der oben beschriebenen Methode beschafft. Auf diese Weise wurden die gewünschten Angaben für 454 Patienten (277 männliche, 177 weibliche, d. h. 97.6 % des gesamten Materials), inklusive der Verstorbenen, erhalten. Bei den verbleibenden 11 Fällen waren die Angaben über Name und Alter allzu unvollständig um als Grundlage für die weiteren Nachforschungen dienen zu können. Von den 7 Patienten, welche bei der ersten Beobachtung allergische Affektionen aufgewiesen haben, sind 5 in den eben erwähnten 454 Fällen enthalten, während 2 zu den restierenden 11 gehören.

Ferner wurde hier in Übereinstimmung mit dem Ekzemmaterial insoferne eine weitere Begrenzung eingeführt, dass nur die Patienten, die auch weiterhin in Uppsala wohnten, zu einer eingehenderen Nachuntersuchung herangezogen wurden. War der Patient gestorben, wurde die Einschränkung auf dieselbe Weise auf die Fälle vorgenommen, bei welchen die Eltern bzw. andere nahestehende Angehörige noch immer in Uppsala wohnten (der Tod war hierbei bei allen Fällen ebenfalls in Uppsala eingetreten). Ebenso wie bei dem Ekzemmaterial lagen die Verhältnisse auch hier so, dass in allen Fällen, in welchen der Patient von der Heimatstadt verzogen und noch am Leben war, auch die Eltern und andere nahestehende Verwandte, wenn solche immer noch vorhanden waren, verzogen waren und irgendwo anders wohnten. Durch diese Einschränkung blieben somit 314 Fälle (193 männliche, 121 weibliche) zurück. Die übrigen 140 wurden ebenso wie beim Ekzemmaterial zusammen mit den 314 zu der Berechnung der Mortalität angewandt. Von den 5 Fällen mit »allergischen Ursprungskrankheiten« (s. weiter oben), sind alle in den eben erwähnten 314 Fällen enthalten.

Auch hier wurde die primäre Arbeit von einer Schwester ausgeführt, welche die Patienten in ihrem Heim besuchte und Fragen gemäss des festgestellten Formulars stellte und auch im übrigen den oben erwähnten Prinzipien folgte. 9 Patienten waren auf Grund ihres Militärdienstes verhindert die Fragen selbst zu beantworten, durch die Angehörigen wurden aber zufriedenstellende Angaben erhalten. In 11 Fällen standen die Patienten einsam, weswegen die Auskünfte freilich unvollständig, aber im grossen und ganzen doch zufriedenstellend waren. Angaben über evt. Krankenhausbesuche wurden ebenso wie bei dem Ekzemmaterial kontrolliert.

Auf diese Weise wurden in sämtlichen 314 Fällen im grossen und ganzen gesehen zufriedenstellende Angaben erhalten. Hernach führte ich selbst nach derselben Methode wie beim Ekzemmaterial in der Mehrzahl der Fälle eine kontrollierende und komplettierende Nachuntersuchung aus. In 285 Fällen besuchte ich somit die Patienten oder, falls sie gestorben waren, die nächsten Angehörigen. In weiteren 17 Fällen wurde die Kontrolle per Telephon vorgenommen. Die verbleibenden 12 Fälle waren nach der bestimmten Aussage der Patienten und ihrer Eltern immer völlig gesund. Auch bei dieser Nachuntersuchung wurde im grossen und ganzen gesehen eine vollständige Übereinstimmung mit den von der Krankenschwester erhaltenen Angaben festgestellt.

Das für das Ekzemmaterial aufgestellte Frageformular wurde auch hier angewandt, abgesehen davon, dass die Punkte 4—6 auf folgende Weise geändert wurden: Vorkommen von Ekzem, Typus des Ekzems. Alter beim ersten Auftreten und beim Verschwinden.

Im weiteren Verlauf wird der Einfachheit halber das »Totalmaterial«, d.h. alle die Patienten, von denen es bekannt war, ob sie zur Zeit der Nachuntersuchung überhaupt am Leben oder gestorben waren, als Ekzemmaterial A bzw. Kontrollmaterial A bezeichnet. Die eingehender Nachuntersuchten werden auf entsprechende Weise mit Ekzemmaterial B bzw. Kontrollmaterial B bezeichnet.

Die Altersverteilung im Ekzem- und Kontrollmaterial zur Zeit der Nachuntersuchung bzw. beim Eintreten des Todes, ergibt sich aus Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1.

Altersverteilung im Ekzemmaterial A und im Kontrollmaterial A  
bei der letzten Beobachtung (Nachuntersuchung bzw. Tod).

Alter, Jahre	Ekzem		Kontroll	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0—1	4	1	4	—
1—2	4	3	5	2
2—3	1	1	—	2
3—4	—	—	3	1
4—5	1	2	—	—
5—6	—	—	2 (1)*	—
6—7	1	—	—	—
7—8	1	—	—	2
8—9	3	—	2	—
9—10	—	—	—	—
10—11	—	—	—	—
11—12	1	—	1	—
12—13	1	—	—	2
13—14	—	—	—	—
14—15	—	—	—	—
15—16	—	—	1	—
16—17	—	—	—	—
17—18	—	1	—	—
18—19	8	8	5	3
19—20	20	14	10	10 (8)
20—21	19	11	12	13
21—22	13	6	24 (23)	11
22—23	12	4	14	9
23—24	7	4	18	14 (13)
24—25	17	12	28	19
25—26	27	11	24	23
26—27	14	14	28	16
27—28	9	13	26	8
28—29	21	12	21	10
29—30	22	15	17	10
30—31	11	12	11	5
31—32	6	4	6	3
32—33	3	—	8	3
33—34	2	2	3	3
34—35	2	—	—	3
35—36	—	—	1	1
36—37	1	—	2	2
37—38	—	—	1	1
38—39	—	—	—	—
39—40	—	—	—	1
0—40	231	150	277	177
			(275)	(174)

\* Die eingeklammerten Zahlen geben die abweichenden Werte an, welche man erhält, wenn die Fälle mit »allergischer Ursprungs Krankheit« abgerechnet werden.

Tabelle 2.

Altersverteilung im Ekzemmaterial B und im Kontrollmaterial B  
bei der letzten Beobachtung (Nachuntersuchung bzw. Tod).

Alter, Jahre	Ekzem		Kontroll	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0—1	1	—	1	—
1—2	1	2	2	2
2—3	—	—	—	1
3—4	—	—	2	1
4—5	—	—	—	—
5—6	—	—	2 (1)*	—
6—7	—	—	—	—
7—8	—	—	—	1
8—9	2	—	1	—
9—10	—	—	—	—
10—11	—	—	—	—
11—12	—	—	—	—
12—13	1	—	—	2
13—14	—	—	—	—
14—15	—	—	—	—
15—16	—	—	1	—
16—17	—	—	—	—
17—18	—	1	—	—
18—19	8	5	5	3
19—20	17	12	10	10 (8)
20—21	15	10	7	12
21—22	12	6	16 (15)	6
22—23	10	3	10	6
23—24	6	3	11	9 (8)
24—25	14	10	19	10
25—26	21	8	16	13
26—27	14	14	14	8
27—28	8	13	20	5
28—29	18	9	15	8
29—30	18	12	12	4
30—31	10	9	10	3
31—32	6	4	4	3
32—33	2	—	8	3
33—34	2	1	3	3
34—35	2	—	—	3
35—36	—	—	1	1
36—37	1	—	2	2
37—38	—	—	1	1
38—39	—	—	—	—
39—40	—	—	—	1
0—40	189	122	193	121
			(191)	(118)

\* Die eingeklammerten Zahlen geben die abweichenden Werte an, welche man erhält, wenn die Fälle mit »allergischer Ursprungs Krankheit« abgerechnet werden.

Bei einem Vergleich zwischen den Befunden bei der Nachuntersuchung im Ekzem- und Kontrollmaterial im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität muss selbstverständlich die Beobachtungszeit, d. h. das zeitliche Intervall zwischen der ersten und letzten Beobachtung, in den beiden Gruppen besonders berücksichtigt werden. Bezüglich der Mortalität, somit für das Ekzem- und Kontrollmaterial A, wird hierbei eine besondere Art des Vorgehens angewandt, auf welche in einem besonderen Kapitel zurückgekommen werden soll. Zu einem Vergleich über die Morbidität kommen nur das Ekzem- und Kontrollmaterial B in Frage. Hierbei wurde es aber als geeignet erachtet gewisse Reduktionen dieser B-Gruppen vorzunehmen. Um die Berechnungen zu erleichtern wurde somit der Zeitpunkt für die 1. Beobachtung auf gerade 2 Jahre fixiert. In Wirklichkeit lag dieser ja für alle Patienten etwas früher, mit anderen Worten irgend wann vor dem erreichten 2. Lebensjahr. Die eben erwähnte Vereinfachung betrifft aber sowohl das Ekzem- wie auch das Kontrollmaterial B gleich stark, weswegen man davon ausgehen kann, dass die Richtigkeit des endgültigen Ergebnisses hierdurch nicht in Gefahr gesetzt wird. Im Ekzemmaterial B fallen auf diese Weise 4 und im Kontrollmaterial B 5 Patienten (Gestorbene) aus dem Material aus. Von den ausgesonderten Kontrollpatienten hatte keiner zur Zeit der 1. Beobachtung allergische Symptome aufgewiesen. Um etwas Bestimmtes über den weiteren Verlauf aussagen zu können, ist selbstverständlich eine bestimmte Minimalzeit für die Beobachtungszeit erforderlich. Veranlasst durch die Bedeutung, welche der Pubertät für die allergischen Affektionen zugeschrieben wird, erschien es motiviert eine so lange Minimalzeit festzustellen, dass bei der Nachuntersuchung die Pubertätszeit überschritten war. Bezüglich der Berechnung des Pubertätsalters sei auf S. 67—68 verwiesen. Da in keinem Fall das Pubertätsalter in diesem Material nach den eben erwähnten Berechnungen später als im Alter von 16 Jahren eingetreten ist, wurde bestimmt, dass der Patient zur Zeit der letzten Beobachtung wenigstens 17 Jahre alt (in der Altersgruppe 16—17 Jahre) sein muss, um mitgerechnet werden zu können. Hierdurch scheiden aus dem

Ekzemmaterial weitere 3 Patienten und aus dem Kontrollmaterial 11 Patienten (bzw. 10, wenn Fälle mit allergischen Ursprungskrankheiten nicht mitgerechnet werden) aus. Somit verbleiben im ersteren Material 304 Fälle und im letzteren 298, inklusive Fälle mit einer allergischen Ursprungskrankheit, bzw. 294 ohne solche Fälle. Diese Bestimmung betrifft ebenfalls das Ekzem- und Kontrollmaterial in gleicher Weise, weswegen man auch hier voraussetzen kann, dass hierdurch die Richtigkeit des schliesslichen Ergebnisses nicht bedroht wird. Das auf diese Weise reduzierte Ekzem- und Kontrollmaterial, das zu den Morbiditätsuntersuchungen angewandt werden soll, wird im weiteren Verlauf Ekzem- bzw. Kontrollmaterial C genannt. Das eigentliche Ekzem- und Kontrollmaterial B kommt zur Untersuchung über Geburtsgewicht, Ernährung und Heredität zur Anwendung. Das Ekzemmaterial B liegt ausserdem den Berechnungen des Alters beim ersten Auftreten des kindlichen Ekzems zugrunde.

Das Alter im Zeitpunkt der letzten Untersuchung wird hier der Einfachheit halber in ganzen Jahren und auf die Weise angegeben, dass falls ein Patient zur Zeit der Nachuntersuchung sich z. B. in einem Alter von 21—22 Jahren (s. Tabelle 2) befindet oder mit anderen Worten bereits 21 aber noch nicht 22 Jahre alt ist, so wird sein Alter als 22 Jahre gerechnet. Da wir nun auf dieselbe Weise im Ekzem- und Kontrollmaterial vorgehen, müssen wir auch hier nicht damit rechnen, dass das Endergebnis durch diese Vereinfachungsmethode beeinflusst wird. Die aus diesen Zahlen erhaltenen Mittelwerte für das Alter zur Zeit der letzten Beobachtung im Ekzem- und Kontrollmaterial C sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Wie vorher erwähnt, wurden um vergleichbare Materialgruppen zu erhalten, die Kontrollpatienten u.a. auf die Weise ausgewählt, dass man berechnen konnte ungefähr dieselbe Verteilung im Hinblick auf den Eintritt in das Material wie im Ekzemmaterial zu erhalten. Trotzdem war es selbstverständlich nicht möglich von vorneherein exakt zu entscheiden, ob bei der Nachuntersuchung eine Übereinstimmung bezüglich der Beobachtungszeiten vorliegen wird, vor allem

Tabelle 3.

Ekzemmaterial C und Kontrollmaterial C. Mittelwert (Jahre) für das Alter bei der letzten Beobachtung (Nachuntersuchung bzw. Tod).

$M \pm \varepsilon(M)$  = Arithm. Mittel  $\pm$  mittlerer Fehler;  $\sigma$  = mittlere quadratische Abweichung (Dispersion oder Standarddeviation).

	Ekzemmaterial C			Kontrollmaterial C					
				einschl. Fälle mit allergischer Urspr.-krankh.			ausschl. Fälle mit allergischer Urspr.-krankh.		
	Anzahl	$M \pm \varepsilon(M)$	$\sigma$	Anzahl	$M \pm \varepsilon(M)$	$\sigma$	Anzahl	$M \pm \varepsilon(M)$	$\sigma$
Männer .....	184	25.80 $\pm$ 0.31	4.15	184	26.43 $\pm$ 0.30	4.06	183	26.46 $\pm$ 0.30	4.06
Frauen .....	120	25.82 $\pm$ 0.36	3.98	114	26.09 $\pm$ 0.45	4.79	111	26.22 $\pm$ 0.45	4.78
Beide Geschl.	304	25.81 $\pm$ 0.23	4.08	298	26.30 $\pm$ 0.25	4.36	294	26.37 $\pm$ 0.25	4.37

im Hinblick auf die Eliminierung eines Teiles der Fälle, die sekundär vorgenommen wurde (s. weiter oben). Die zufallsbedingten Verschiedenheiten, die sich hierbei ergeben haben, sind aber von geringer Bedeutung. Aus Tabelle 3 ergibt sich nämlich, wie ersichtlich, dass die Übereinstimmung zwischen den Mittelwerten für das Alter im Zeitpunkt der letzten Beobachtung im Ekzem- und Kontrollmaterial sehr gut ist, und zwar sowohl im Hinblick auf das Totalmaterial als auch für jedes der beiden Geschlechter für sich; da die Mittelwerte für die Beobachtungszeiten ganz einfach dadurch erhalten werden, dass der eben genannte Wert mit der Zahl 2 reduziert wird, wird somit auch für die Beobachtungszeiten dieselbe gute Übereinstimmung festgestellt. Aus diesem Gesichtspunkt dürfen also das Ekzem- und das Kontrollmaterial C als völlig miteinander vergleichbar angesehen werden, und zwar sowohl im Hinblick auf das Totalmaterial als auch auf jedes beider Geschlechter für sich. Das Ergebnis entspricht mit anderen Worten unserer ursprünglichen Absicht.

Bei Vergleichen zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial muss auch die Verteilung auf beide Geschlechter beachtet werden, da selbstverständlich die Möglichkeit vorhanden ist, dass die beiden Geschlechter im Hinblick auf

die hier in Frage kommenden Momente sich verschieden verhalten. Wie sich aus den bereits gemachten Angaben ergibt, liegt im Ekzemmaterial eine ungleichmässige Verteilung auf beide Geschlechter insoferne vor, als Knaben zahlreicher vorhanden sind als Mädchen. Dies wird später in einem besonderen Kapitel behandelt werden. Hier sollen nur einige Hinweise gemacht werden. Vor allem besteht kein Anlass zu vermuten, dass die Überrepräsentation der Knaben auf einem speziellen Moment bei der Zusammenstellung des Materials beruht. Ferner besteht kein Anlass anzunehmen, dass die Eltern ihre Kinder öfter in das Krankenhaus gebracht haben, wenn es sich um Knaben handelte und nicht um Mädchen. Es ist mit anderen Worten kein Anlass vorhanden zu vermuten, dass hierbei ein bestimmtes Auswahlmoment sich geltend gemacht hat.

Bei der Zusammenstellung des Kontrollmaterials wurde ja u.a. auch das Prinzip befolgt, eine Verteilung zwischen beiden Geschlechtern zu erhalten, die der des Ekzemmaterials entspricht. Aus demselben Grund wie bezüglich des Eintrittes in das Material war es selbstverständlich auch hier nicht möglich von vorneherein exakt anzugeben, wie das Endergebnis ausfallen würde. Indessen sind auch hier, wie sich aus dem folgenden ergibt, die zufallsbedingten Verschiedenheiten, die entstanden sind, von sehr geringer Bedeutung gewesen. Im Kontrollmaterial A machen somit die Knaben 61.0 %, in B 61.5 % und in C 61.7 % aus. Werden die Fälle mit allergischen Ursprungskrankheiten ausgeschlossen, so erhält man für das Material A 61.2 %, für B 61.8 % und für C 62.2 % Knaben. Die entsprechenden Werte für das Ekzemmaterial sind: A 60.6 %, B 60.8 % und C 60.5 %. Die Übereinstimmung mit dem entsprechenden Ekzemmaterial ist somit in allen Fällen sehr gut, weswegen das Ekzem- und das Kontrollmaterial in allen drei Fällen auch aus diesem Gesichtspunkt gut miteinander vergleichbar sind. Das Ergebnis entspricht mit anderen Worten auch hier dem, was ursprünglich beabsichtigt war.

Bereits von Anfang an wurde das Material ja ferner auf solche Fälle begrenzt, die zur Zeit der ersten Beobachtung



in den Städten Uppsala und Stockholm gewohnt haben. Das Material besteht mit anderen Worten lediglich aus Stadtwohnern. Im Hinblick auf das B- und C-Material wird dieses Verhalten noch weiter durch die Bestimmung akzentuiert, dass die Patienten, oder wenn der Patient gestorben war, die Angehörigen, bei der Nachuntersuchung in den genannten Städten wohnen geblieben sein sollen. Inwieweit dies möglicherweise das Ergebnis beeinflussen kann, wird in einem anderen Zusammenhang besprochen werden. Bezüglich der Vergleichbarkeit zwischen dem Ekzemmaterial und dem Kontrollmaterial muss daran erinnert werden, dass das Ekzemmaterial sowohl aus der Grosstadt Stockholm als auch aus der kleineren Stadt Uppsala stammt, während das Kontrollmaterial nur aus der letzteren Stadt geholt wurde. Es kann selbstverständlich nicht ausgeschlossen werden, dass das Grosstadtmilieu vom Kleinstadtmilieu, im Hinblick auf allergische Affektionen verursachende Momente etwas abweicht. Würde in dieser Hinsicht ein Unterschied vorliegen, dürfte er indessen, wie das später gezeigt werden wird, so klein sein, dass er nicht auf das Ergebnis einwirken kann, das beim Vergleich des Ekzemmaterials mit dem Kontrollmaterial erhalten wird.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der Vergleichbarkeit beider Materialgruppen muss schliesslich erwähnt werden, dass bei den Ekzempfällen, die bei der ersten Beobachtung in ein Krankenhaus aufgenommen waren, die Ursache für den Krankenhausaufenthalt gerade das Ekzem war. Trotzdem, wie erwähnt, das Kontrollmaterial nur aus Poliklinikfällen (mit geringfügigen Affektionen) bestand, ist somit kein deutlicher Anlass dafür vorhanden anzunehmen, dass das Ekzemmaterial, abgesehen vom Ekzem, primär aus überhaupt kränkeren Fällen bestand als das Kontrollmaterial.

Bezüglich der bei der statistischen Bearbeitung des Materials angewandten Formeln sei auf *G. Dahlberg: Statistical Methods (1940)* hingewiesen.

### KAP. III.

## Einleitende Untersuchungen.

### a. Geburtsgewicht.

Wie früher erwähnt ist es an und für sich nicht unvorstellbar, dass falls die Neigung zu Ekzem durch äussere Faktoren bedingt wird, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht eine geringere Widerstandskraft besitzen und deswegen für Ekzema infantum mehr disponiert sind als andere Kinder. Aus diesem Grunde wäre es hier von Interesse gewesen die Geburtsgewichte im Ekzem- und Kontrollmaterial miteinander zu vergleichen. Da hierüber aber die Angaben in den ursprünglichen Krankengeschichten und vor allem auf den Poliklinikkarten bei einem grossen Teil der Fälle unvollständig waren und bei der Nachuntersuchung komplettiert werden mussten, wobei selbstverständlich in der Regel keine detaillierten Zahlenangaben erhalten werden konnten, wurde die Frage dahin eingeschränkt, inwieweit das Geburtsgewicht des Kindes geringer als 2500 g war. Dieser Wert für das Gewicht wurde teils deswegen gewählt, weil er vielerorts als untere Grenze für das Geburtsgewicht eines ausgetragenen Kindes angewandt wird, sowie teils deswegen, weil man Anlass hatte anzunehmen, dass die Eltern, falls das Kind weniger als diesen niedrigen Wert gewogen hat, sich an eine derartige Tatsache erinnern würden. Wie erwartet wurden auch für nahezu alle Fälle bestimmte Angaben erhalten: im Ekzemmaterial B für 308 Fälle und im Kontrollmaterial B (einschliesslich der Fälle mit allergischer Ursprungskrankheit) für 310 Fälle. Im erstgenannten hatten 14 (4.5 %) und im letztgenannten 9 (2.9 %) ein niedrigeres Geburtsgewicht als 2500 g aufgewiesen. Wäre die oben er-

wähnte Theorie richtig, so müssten selbstverständlich im Ekzemmaterial derartige niedrige Geburtsgewichte in grösserer Anzahl als im Kontrollmaterial vorgekommen sein. Der Unterschied beträgt hier aber nur  $1.6 \pm 1.5$  %. Diese Untersuchung gibt somit keinen Beleg dafür, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht für Ekzema infantum mehr disponiert sind als andere. Das Ergebnis spricht eher dafür, dass dies nicht der Fall ist.

#### b. Verteilung auf beide Geschlechter.

In dem ursprünglichen Ekzemmaterial (395 Fälle) waren 240 Knaben und 155 Mädchen. Die Mädchen machten somit 39.2 % aus. Käme das Ekzema infantum bei Mädchen in gleicher Frequenz wie bei Knaben vor, so hätte man a priori erwarten können, dass 50 % des Materials aus Mädchen bestanden hätte. Statistisch gesehen muss man also die Frage stellen, ob man erwarten kann, dass die a priori zu erwartende Wahrscheinlichkeit von 50 % in einem Material von 395 Fällen zufallsbedingt so stark nach unten verschoben werden kann, dass sie 39.2 % beträgt. Man berechnet nun den mittleren Fehler für 50 % eines Materials der oben genannten Grössenordnung. Dieser beträgt  $\pm 2.5$  %. Maximal kann man eine Verschiebung bis zu dreimal den mittleren Fehler erwarten. Der niedrigste Wert, der erhalten werden kann, würde also 42.5 % sein. Es ist also ausgeschlossen, dass man zufallsbedingt einen so niedrigen Wert wie 39.2 % erhalten kann. Es kann somit nicht auf einem Zufall beruhen, dass Mädchen in diesem Material weniger zahlreich als Knaben vorkommen. Auf Grund der relativ höheren Geburtsanzahl für Knaben als für Mädchen liegt aber in der durchschnittlichen Bevölkerung ein Überschuss der ersteren vor, der möglicherweise die oben genannte ungleichmässige Verteilung verursachen kann. Nach dem statistischen Jahrbuch für Schweden wurden während der hier in Frage kommenden Zeitperiode 106 lebende Knaben auf 100 lebende Mädchen geboren. Freilich kommt es, besonders während des 1. Lebensjahres, zu einem so grossen

Wegfall an Knaben, dass das Verhältnis zwischen beiden Geschlechtern allmählich gegen einen Ausgleich hintendiert; der Sicherheit halber wollen wir aber annehmen, dass für die Altersgruppe, aus welcher unser Material stammt, immer noch das Verhältnis von 106:100 zwischen Knaben und Mädchen in der Durchschnittsbevölkerung besteht. Übereinstimmend mit dieser Voraussetzung dürfte das Material zu 48.5 % aus Mädchen bestanden haben, wenn das Ekzema infantum mit gleicher Häufigkeit bei Knaben und Mädchen vorkommen würde. Reduziert man aber, gemäss der oben angeführten Überlegung 48.5 % mit 3 mal dem mittleren Fehler dieses Wertes, 2.5, so wird auch hier der Rest grösser als 39.2 %.

Da kein Anlass besteht anzunehmen, dass das Material im Hinblick auf die Verteilung auf beide Geschlechter in irgend einer Weise ausgewählt wurde (s. im übrigen das Kapitel über das Material), kann es also als festgestellt angesehen werden, dass Ekzema infantum bei Knaben häufiger vorkommt als bei Mädchen. Dies wurde, wie erwähnt, bereits früher behauptet, obwohl man keine Berechnungen des mittleren Fehlers ausgeführt hat und auch nicht berücksichtigt hat, dass Knaben in der Durchschnittsbevölkerung etwas häufiger vorkommen als Mädchen.

Der Grund dafür, weswegen das Ekzema infantum häufiger Knaben als Mädchen betrifft, ist unbekannt. Die Annahme liegt am nächsten, einen Zusammenhang mit den Ursachen anzunehmen, die der allgemeinen höheren Mortalität bei Knaben zugrundeliegt. Indessen sind diese Ursachen noch nicht endgültig erforscht, wenn auch eine Anzahl von Hypothesen aufgestellt wurde. Unter solchen Umständen gibt ja der Hinweis auf die unterschiedliche Widerstandskraft, für welche der Unterschied in der Mortalität möglicherweise ein Ausdruck ist, kaum eine Erklärung für die Verschiebung zwischen beiden Geschlechtern bei Ekzema infantum.

#### c. Ernährung.

Die am meisten verbreitete Auffassung ist ja, dass Ekzema infantum häufiger bei sog. Flaschenkindern als bei sog.

Brustkindern vorkommt. Im Hinblick auf die Rolle, welche die künstliche Ernährung evt. spielt, kann man zwei Fragen aufstellen:

1. Ruft die künstliche Ernährung im Vergleich zur Brusternährung eine erhöhte Disposition für Ekzem hervor? Ist dies der Fall, werden Kinder, die ganz oder teilweise mit einer solchen Ernährung aufgezogen werden, in grösserem Ausmasse Ekzem erhalten als rein mit Brustmilch ernährte Kinder.

2. Wirkt die künstliche Ernährung in höherem Grad als die Brusternährung direkt ekzemauslösend? Wäre dies der Fall, werden ganz oder teilweise künstlich ernährte Kinder Ekzem früher erhalten als rein mit Brustmilch ernährte Kinder.

Um zu versuchen diese Probleme in gewissem Masse aufzuklären, wurden die Patienten des vorliegenden Materials nach Art der Ernährung während der Säuglingszeit in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Nur Brustmilch höchstens 2 Monate lang.
2. Nur Brustmilch mehr als 2, aber höchstens 4 Monate lang.
3. Nur Brustmilch mehr als 4, aber höchstens 6 Monate lang.
4. Nur Brustmilch länger als 6 Monate.

Es erwies sich als ungeeignet eine weitere Gruppe neben den angeführten 4 aufzustellen, da eine solche dann zu wenige Patienten umfasst hätte. Eine Aufteilung in kleinere Gruppen hätte kaum einen Vorteil bedeutet und wäre kaum durchzuführen gewesen, da die Angaben über die Ernährung, die zur Verfügung standen, hierfür nicht ausreichend in Einzelheiten gingen. Ebenso war das Material für eine solche Aufteilung zu klein.

Bei der hier durchgeführten Gruppierung wurde, wie ersichtlich, nur berücksichtigt, inwieweit der Patient Brustmilch allein oder nicht erhalten hat. Die zusätzliche Ernährung, die in dem betreffenden Alter evt. gegeben wurde, bestand, wie praktisch genommen immer in Schweden, ab-

gesehen von Saft und Mus, nur aus Kuhmilchmischungen. Im Hinblick auf Saft und Mus waren die Angaben so unvollständig, dass diese zusätzliche Nahrung bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnte. Wir werden hierauf später zurückkommen. Was die Kuhmilchmischungen betrifft, denen in diesem Zusammenhang die grösste Bedeutung zugeschrieben wird, so waren die Angaben über Art und Menge derselben ebenfalls so unvollständig, dass nur berücksichtigt werden konnte inwieweit solche Milchmischungen gegeben wurden oder nicht. Da das letztgenannte gerade den wichtigsten Punkt ausmacht und da ferner bei der Gruppierung des Materials durchgehend dieselben Prinzipien angewandt wurden, dürfte diese Vereinfachung im Hinblick auf das hier vorliegende Problem keine wesentliche Rolle spielen.

Im Ekzemmaterial B lagen zufriedenstellende Angaben über die Ernährung für 306 Fälle vor und im Kontrollmaterial B (einschliesslich der Fälle mit allergischer Ursprungskrankheit) für 312 Fälle. Die Verteilung auf die verschiedenen Ernährungsgruppen ergibt sich aus folgender Aufstellung:

Allein Brustmilch				
	0—2 Mon.	> 2—4 Mon.	> 4—6 Mon.	> 6 Mon.
Ekzemmat. (♂+♀)	71=23.2 %	52=17.0 %	122=39.9 %	61=19.9 %
Kontrollmat. (♂+♀)	79=25.3 %	57=18.3 %	116=37.2 %	60=19.2 %

#### Medianwerte:

Ekzemmaterial: 4.5 Mon.

Kontrollmaterial: 4.3 Mon.

Wie ersichtlich liegt hierbei eine auffallend gute Übereinstimmung zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial vor. Würde die künstliche Ernährung im Vergleich zur Brusternährung eine erhöhte Disposition für Ekzem hervorrufen, so hätte man a priori erwarten können, dass im Ekzemmaterial die Verteilung, verglichen mit dem Kontrollmaterial, gegen die ersten Gruppen verschoben wäre. Da dies nicht der Fall ist, ergibt die Untersuchung also keine Anhaltspunkte für eine solche Annahme. Das Ergebnis

spricht am ehesten dafür, dass die künstliche Ernährung keine solche Wirkung besitzt.

Was nun die andere Frage betrifft, inwieweit die künstliche Ernährung in höherem Grad als die Brusternährung direkt Ekzemsymptome hervorruft, so hat man, wenn dies der Fall wäre, einen gewissen Anlass anzunehmen, dass im Ekzemmaterial das Ekzem in den ersten unserer 4 Gruppen früher erstmalig auftreten sollte als in den letzten. Um diese Frage zu beleuchten, wurde für die 4 Gruppen das Alter beim erstmaligen Auftreten des Ekzems berechnet. Hierbei wurden folgende Medianwerte erhalten:

Gruppe 1	5.6 Mon.
Gruppe 2	4.8 »
Gruppe 3	5.0 »
Gruppe 4	5.3 »

Hier liegen somit keine deutlicheren Abweichungen vor. Schlagen wir nun die Gruppen 1 und 2 bzw. 3 und 4 zusammen, sowie berechnen die entsprechenden Medianwerte, so ergibt sich folgendes: Gruppe 1+2: 5.2 Mon., Gruppe 3+4: 5.2 Mon. Die Übereinstimmung hierbei ist mit anderen Worten auffallend gut. Das Ergebnis gibt somit keine Anhaltspunkte dafür, dass die künstliche Ernährung stärker direkt ekzempvovierend wirkt als die Brusternährung, sondern spricht eher dafür, dass dies nicht der Fall ist.

Wie früher erwähnt, konnten wir bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigen, ob die Patienten Saft und Mus zusätzlich erhalten haben. Einige Autoren heben hervor, dass diese Substanzen, vor allem in rohem Zustand, oft die auslösende Ursache für das Ekzema infantum darstellen. Würde es sich so verhalten, so kann dies selbstverständlich unsere Ergebnisse beeinflusst haben. Da indessen derartige Zulagen, besonders Saft, in der Regel früher der Flaschenernährung als der Brusternährung zugelegt werden, dürfte dies eher eine Mehrbelastung der auf die erstgenannte Art ernährten Kinder darstellen und somit evt. Unterschiede zwischen beiden Kategorien noch weiter akzentuieren.

**Zusammenfassung:** Unsere Untersuchung spricht am ehesten dafür, dass die künstliche Ernährung im Vergleich zur Brusternährung weder eine Erhöhung der Disposition für Ekzem bedeutet, noch in höherem Grad direkt ekzemauslösend wirkt. Würde dieses Ergebnis auch bei der Prüfung an einem grösseren Material bestehen bleiben, würde dies also bedeuten, dass die künstliche Ernährung im Hinblick auf das Ekzema infantum kein grösseres Gefahrenmoment als die reine Brustmilchernährung darstellt. Da ja diese Frage sowohl aus theoretischen als auch praktischen Gesichtspunkten eine sehr grosse Bedeutung besitzt, ist es erwünscht, weitere Fälle zusammenzustellen, bevor man endgültig die Schlüsse zieht, die hier angedeutet wurden.

#### **d. Alter beim ersten Auftreten des Ekzems.**

Sichere Angaben über das Alter bei der Erkrankung an Ekzem lagen im Ekzemmaterial B für 301 Patienten (184 Knaben und 117 Mädchen) vor. Bei Fällen mit »sekundär ekzematisierter« Dermatitis seborrhoides wird hierbei der Zeitpunkt angegeben, in welchem sich ein deutlicher Juckreiz geltend machte. Die Verteilung des Materials im Hinblick auf das Alter des ersten Auftretens sowie die Mittelwerte für dieses Alter ergeben sich aus Tabelle 4.

Im ersten Lebensvierteljahr trat das Ekzem zum ersten Mal bei 32 Fällen = 10.6 % auf und da erst im 3. Lebensmonat. Im 1. und 2. Lebensmonat kamen keine Anfänge vor. Die Mediane liegt für das gesamte Material bei ungefähr 5 Monaten, was bedeutet, dass das Alter für das erste Auftreten in 50 % oberhalb und in 50 % unterhalb dieser Altersgrenze liegt. Der Wert für das erste Quartil ist für das ganze Material gut  $3\frac{1}{2}$  Monate und für das 3. Quartil 10 Mon., was bedeutet, dass 25 % vor dem erstgenannten und 25 % nach dem letztgenannten Alter zum erstenmal Ekzem bekamen.

Die obere Altersgrenze war ja aus früher angeführten Gründen auf 2 Jahre festgesetzt worden. Das höchste Anfangsalter, 24 Mon., wird im ganzen Material nur von einem



Tabelle 4.

## Altersverteilung zu Beginn des Ekzems.

Alter in Monaten	Knaben	Mädchen	Beide Geschl.
2—3	23	9	32
3—4	48	25	73
4—5	27	16	43
5—6	11	10	21
6—7	18	10	28
7—8	6	7	13
8—9	5	4	9
9—10	6	1	7
10—11	4	2	6
11—12	7	8	15
12—13	1	1	2
13—14	4	—	4
14—15	3	—	3
15—16	2	2	4
16—17	2	—	2
17—18	6	10	16
18—19	—	—	—
19—20	—	—	—
20—21	4	6	10
21—22	3	1	4
22—23	4	4	8
23—24	—	1	1
2—24	184	117	301
1. Quartil	3.5 Mon.	3.8 Mon.	3.6 Mon.
Median	4.8 »	5.9 »	5.1 »
3. Quartil	9.0 »	11.5 »	10.0 »

Patienten repräsentiert. Durch die absichtlich festgestellte obere Grenze darf man wahrscheinlich annehmen, dass einige Fälle wegfielen, beurteilt nach der Verteilung des Materials dürfte es sich aber nur um eine geringere Anzahl handeln, die kaum in einem höheren Grade die oben erwähnten Median- und Quartilwerte beeinflusst haben dürfte.

Studiert man jedes der beiden Geschlechter für sich, so ergibt sich für die Knaben ein Medianwert von ungefähr 5 Monaten und Quartilwerte von  $3\frac{1}{2}$  bzw. 9 Monaten. Für

Mädchen beträgt der Medianwert ungefähr 6 Mon. und die Quartilwerte nahezu 4 bzw.  $11\frac{1}{2}$  Monate. Die Werte für die Mädchen liegen also etwas höher als die der Knaben. Ob dies auf einem Zufall beruht oder ob die Mädchen wirklich später an Ekzem erkranken als die Knaben, wobei das letztere a priori nicht unwahrscheinlich ist (vgl. Abschnitt über die Verteilung auf beide Geschlechter), kann auf Grund dieses Materials nicht entschieden werden. Zieht man nämlich, um diese Frage zu beantworten, Grenzen bei verschiedenen Lebensaltern, wie z.B. 4 Mon., 5 Mon., 6 Mon. und 1 Jahr und rechnet aus, wie gross der Prozentwert an Knaben bzw. Mädchen ist, die Ekzem nach dem betreffenden Alter bekommen haben, so erhält man freilich in diesem Fall für die Mädchen höhere Prozentwerte als für die Knaben, die Unterschiede sind aber doch zu klein um einen Schluss zu erlauben (grösster Unterschied,  $10.6 \pm 5.9$  %, wird bei der Altersgrenze 5 Mon. erhalten). Es ist möglich, dass ein sichergestellter Unterschied in einem grösseren Material hervorgetreten wäre.

Der Umstand, dass die Untersuchung auf die ersten 2 Lebensjahre begrenzt wurde, kann, wie erwähnt, bedingt haben, dass einige evt. erst später zum ersten Mal von Ekzem befallene Fälle ausgeschlossen wurden. Würden nun die Mädchen eine Tendenz aufweisen später an Ekzem zu erkranken als die Knaben, so besteht ein gewisser Anlass anzunehmen, dass die nach dem 2. Jahr zum ersten Mal an Ekzem erkrankten Fälle überwiegend aus Mädchen bestehen. Würden somit die Mädchen in unserem Material evt. von dem Ausschluss mehr betroffen sein als die Knaben, so dürfte dies doch nicht in stärkerem Grade auf unsere Ergebnisse eingewirkt haben (in erster Linie in Form einer Verminderung des oben angedeuteten Unterschiedes zwischen beiden Geschlechtern), da wie früher hervorgehoben, es sich hierbei wahrscheinlich nur um eine kleinere Anzahl derartiger später Fälle handelt.

Vergleichen wir die hier erhaltenen Ergebnisse mit denen, die in den früheren zitierten Arbeiten erhalten wurden, so finden wir in den meisten Fällen insoferne eine Abweichung,

dass in unserem Material die Mittelwerte für das Alter des ersten Auftretens etwas höher zu liegen scheinen. Die Erklärung hierfür könnte, wie bereits angedeutet, die sein, dass ein Teil der in den eben erwähnten Arbeiten aufgenommenen Fälle wenigstens bei dem registrierten ersten Auftreten evtl. aus Fällen mit Dermatitis seborrhoides bestand.

---

## Kap. IV.

### Prognose.

#### a. Einteilungsprinzipien im Hinblick auf den Status im Zeitpunkt der ersten Beobachtung.

Da ein gewisser Anlass besteht anzunehmen, dass ein primär schwerer geartetes Ekzem eine schlechtere Prognose besitzt als andere Ekzeme, war es erwünscht, an Hand der Angaben über den Charakter des Ekzems, die im Zeitpunkt der ersten Beobachtung vorlagen, eine Einteilung der Ekzeme nach dem Schweregrad zu erhalten zu versuchen. Die eben erwähnten Angaben waren aber in vielen Fällen zu kurzgefasst um hierbei sichere Richtlinien zu geben. Nur im Hinblick auf die Lokalisation und die Ausdehnung des Ekzems konnten sie als ausreichend vollständig angesehen werden. Ich beschloss deswegen in erster Linie dieses Moment als Basis für die Einteilung anzuwenden. Es ergab sich als am geeignetsten, die Ekzeme in solche einzuteilen, die zur Zeit der ersten Beobachtung vorwiegend auf das Gesicht und den Kopf lokalisiert waren, sowie solche, die eine allgemeinere Verbreitung aufgewiesen haben. Die ersteren würden somit die leichteren, die letzteren die schwereren Formen repräsentieren. Über dieses Einteilungsprinzip kann man selbstverständlich verschiedene Ansichten haben. Erstens muss die Ausbreitung teilweise als abhängig davon angesehen werden, in welchem Stadium sich das Ekzem zur Zeit der ersten Beobachtung befand. Ein universelles Ekzem beginnt ja meistens als ein Ekzem im Gesicht. Da aber dasselbe Prinzip durchgehend angewandt wurde, kann man davon ausgehen, dass wenn auch in der Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem einige Fälle verborgen sind, die später einen universellen Typus angenommen haben, die erstgenannte Gruppe doch prozentual mehrere im Hinblick

auf die Ausbreitung leichtere Fälle umfasst, als die Gruppe universelles Ekzem. Mit anderen Worten repräsentiert somit die erstere Gruppe auf jeden Fall durchschnittlich weniger ausgebreitete Ekzeme als die letztere. Eine andere Frage ist dann, inwieweit die Ausbreitung wirklich ein Mass für den Schweregrad des Ekzems darstellt. Es erscheint aber als wahrscheinlich, dass dies der Fall ist. Auch wenn es sich nicht so verhalten würde, so muss es doch als von Interesse angesehen werden zu studieren, inwieweit die Prognose auf irgend eine Weise von der primären Ausbreitung abhängig ist.

Es zeigte sich, dass es auf keine grösseren Schwierigkeiten stösst, das Material nach den eben genannten Prinzipien aufzuteilen. Im Material, d.h. im Ekzemmaterial C, umfasst somit die Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem 212 Fälle (125 Knaben, 87 Mädchen) und die Gruppe universelles Ekzem 92 Fälle (59 Knaben, 33 Mädchen).

Abgesehen von dieser Einteilung wurde indessen auch eine andere angewandt, die ebenfalls den Schweregrad zur Zeit der ersten Beobachtung betraf. Das Material wurde somit auch in »Poliklinikfälle« und »Klinikfälle« eingeteilt, d.h. in solche, die zur Zeit der ersten Beobachtung in den genannten Polikliniken behandelt wurden und solche, die in diesem Zeitpunkt in die erwähnten Krankenhäuser aufgenommen waren. Da, wie erwähnt, die Krankenhausaufnahme bei allen Klinikfällen durch das Ekzem bedingt wurde, hat man ja Anlass anzunehmen, dass diese Fälle einen schwereren Grad als die Poliklinikfälle repräsentieren. Auch über dieses Einteilungsprinzip kann man aber verschiedene Ansichten haben. In Analogie zu dem oben Angeführten, kann hier gesagt werden, dass ein Ekzemfall, der zur Zeit der ersten Beobachtung so leicht war, dass er poliklinisch behandelt werden konnte, allmählich einen so schwer gearteten Charakter angenommen haben konnte, dass er in ein Krankenhaus aufgenommen werden musste. Wäre somit der Zeitpunkt der ersten Beobachtung hier später gelegen, so würde der Fall zu den Klinikfällen gezählt worden sein. Dieser Einwand kann aber mit demselben Argument widerlegt werden, wie es bei der Besprechung des erstgenannten Einteilungsprinzipes angeführt wurde.

Ein anderer Einwand liegt darin, dass bei einigen Fällen soziale Faktoren die Indikation zur Krankenhausaufnahme dargestellt haben und somit der Schweregrad des Ekzems hierbei in den Hintergrund getreten ist. Diese Fälle dürften aber an Zahl relativ gering sein; im übrigen kommt es ja auch in diesem Falle zu einer Sortierung auf die Weise, dass vor allem die schwerer zu behandelnden Fälle in das Krankenhaus aufgenommen werden. Als schliessliche Beurteilung kann also gesagt werden, dass die Gruppe, die hier als Poliklinikfälle bezeichnet wird, durchschnittlich leichtere Ekzemfälle repräsentiert als die Gruppe Klinikfälle.

Bei der Einteilung des Ekzemmaterials C nach diesem Prinzip ergab sich, dass 184 Fälle (104 Knaben, 80 Mädchen) zur Gruppe Poliklinikfälle und 120 (80 Knaben, 40 Mädchen) zur Gruppe Klinikfälle gehörten.

Die beiden nun erwähnten Einteilungsprinzipien beabsichtigten in erster Linie leichtere und schwerere Fälle von einander zu trennen, so dass Anlass besteht eine gewisse Übereinstimmung zwischen einerseits den Gruppen Gesichts-Kopf-Ekzem und Poliklinikfälle sowie andererseits den Gruppen universelles Ekzem und Klinikfälle anzunehmen. Was in erster Linie die Grösse der Gruppen betrifft, so finden wir insoweit eine Übereinstimmung, als die »schwerere« Gruppe bei beiden Arten des Vorgehens eine kleinere Anzahl von Fällen umfasst als die »leichtere« Gruppe. Soll die Übereinstimmung als deutlicher bezeichnet werden können, müssen selbstverständlich die Klinikfälle innerhalb der Gruppe universelles Ekzem stärker repräsentiert sein als in der Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem, oder mit anderen Worten muss die Gruppe einen grösseren Prozentsatz universeller Ekzeme als Gesichts-Kopf-Ekzeme umfassen und umgekehrt (bzw. die Poliklinikfälle einen grösseren Prozentsatz Gesichts-Kopf-Ekzeme als universeller Ekzeme umfassen und umgekehrt). Man findet nun, dass die Klinikfälle 50.0 % der universellen Ekzeme gegen 34.9 % der Gesichts-Kopf-Ekzeme ausmachen. Der Unterschied zwischen diesen beiden Prozentwerten ist somit  $15.1 \pm 6.2$  %. Wenden wir das Problem, so finden wir, dass die universellen Ekzeme

ungefähr 38.3 % der Klinikfälle und 25.0 % der Poliklinikfälle ausmachen. Der Unterschied ist hier  $13.3 \pm 5.5$  %. In diesem Material kann also nicht mit Sicherheit entschieden werden, inwieweit die Klinikfälle in der Gruppe universelles Ekzem stärker vertreten sind als in der Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem bzw. ob die universellen prozentual häufiger in der Gruppe Klinikfälle als in der Gruppe Poliklinikfälle vorkommen. Das Material ist indessen klein. Es ist möglich, dass in einem grösseren Material sichergestellte Unterschiede nachgewiesen werden könnten und somit eine deutlichere Übereinstimmung zwischen den beiden Einteilungsprinzipien festgestellt werden könnte. Es ergibt sich dann die Frage, welche der beiden Methoden den Schweregrad am besten wiedergibt. A priori erscheint wohl die Einteilung in Poliklinikfälle und Klinikfälle als artifizieller. Das Ergebnis der Prognoseberechnungen (s. weiter unten) deutet aber darauf hin, dass keine deutlicheren Unterschiede in der eben erwähnten Hinsicht vorliegen (vorausgesetzt, dass der primäre Schweregrad sich auch wirklich in der Prognose widerspiegelt).

Es kann selbstverständlich nun auch von Interesse sein die beiden hier angeführten Prinzipien miteinander zu kombinieren. Man erhält dann 4 Gruppen: 1) Fälle, die sowohl zu den universellen Ekzemen als auch zu den Klinikfällen gehören. 2) und 3) Fälle, die sowohl zu den universellen Ekzemen als auch zu den Poliklinikfällen bzw. zu den Gesichts-Kopf-Ekzemen und zu den Klinikfällen zu zählen sind. 4) Fälle, die sowohl zu den Gesichts-Kopf-Ekzemen als auch zu den Poliklinikfällen zu zählen sind. Gruppe 1 würde dann die am schwersten gearteten Fälle, Gruppe 4 die leichtesten Fälle sowie die Gruppen 2 und 3 die mittelschweren Fälle repräsentieren. Auf diese Weise kann man wohl eine bessere Gruppierung der Fälle nach dem Schweregrad erreichen. Andererseits werden aber die Gruppen so klein und infolgedessen die mittleren Fehler so gross, dass die Anwendung dieser Methode, wie die ausgeführten Berechnungen gezeigt haben, kaum ein Ergebnis zeitigt. Wir beschränken uns deswegen im weiteren Verlauf auf die oben erwähnten beiden Einteilungsprinzipien.

#### b. Einteilungsprinzipien im Hinblick auf den allgemeinen Verlauf.

Bei der Nachuntersuchung ergab sich, dass eine auffallend hohe prozentuale Anzahl der Ekzempatienten nach dem Zeitpunkt der ersten Beobachtung allergische Komplikationen verschiedener Art bekommen hatte.

In erster Linie wollen wir im Folgenden den Krankheitsverlauf unter Berücksichtigung des Auftretens allergischer Krankheitssymptome überhaupt analysieren. Wir nehmen also an, dass die verschiedenen Allergieformen, die festgestellt wurden, Ausdruck für eine im gewissen Masse gemeinsame Krankheitsneigung sind. Dies ist ja eine gebräuchliche Betrachtungsweise, obwohl ein klarer Beweis für einen solchen Zusammenhang nicht erbracht wurde. Verschiedene Autoren sind verschieden weit gegangen, wenn es sich darum gehandelt hat Krankheitssymptome als einen Ausdruck für eine Allergie anzusehen. Wie bereits früher angedeutet, begnügen wir uns damit als allergische Reaktionen folgende zu zählen: Ekzem, Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria und angioneurotisches Ödem. Wir werden später besprechen, inwieweit die oben angeführte Annahme berechtigt ist, die also bis auf weiteres als eine Arbeitshypothese anzusehen ist.

Wir gingen somit auf die Weise vor, dass wir die verschiedenen eben erwähnten, während der Beobachtungszeit festgestellten, allergischen Reaktionen unter dem gemeinsamen Begriff allergische Krankheit zusammengefasst haben. Bezüglich Ekzem wurden hier nicht nur »Ekzemrezidive« verstanden, sondern auch das »ursprüngliche« Ekzem, das über das Alter von 2 Jahren bestanden hatte (wir rechneten ja mit vollen 2 Jahren als Zeitpunkt für die 1. Beobachtung).

Im Kontrollmaterial verfahren wir auf die entsprechende Weise (das »ursprüngliche« Ekzem fehlte selbstverständlich hier).

Um einen besseren Überblick zu erhalten, wurde es ausserdem als angebracht angesehen, die Materialgruppen im Hinblick auf den Verlauf dieser sog.allergischen Krankheit in verschiedene Gruppen aufzuteilen. Das am naheliegendste Ein-



teilungsprinzip war da eine Einteilung in solche, die im grossen und ganzen während der ganzen Beobachtungszeit gesund waren, in solche, die im grossen und ganzen während derselben Zeit krank waren sowie in die übrigen Patienten. Die letztgenannte Gruppe musste ausserdem in Untergruppen eingeteilt werden. Das Einteilungsprinzip, das somit festgestellt wurde und das auf das C-Material angewandt werden soll, ergibt sich aus folgendem Schema:

*Gruppe I. Stabil Gesunde:* Patienten, die spätestens von ihrem 6. Lebensjahre an bis zum Ende der Beobachtungszeit gesund waren. Zu dieser Gruppe wurden somit auch die gerechnet, die überhaupt keine allergische Affektion während der Beobachtungszeit gehabt hatten.

*Gruppe II. Kontinuierlich Kranke:* Patienten, die vom Beginn der Beobachtungszeit bis zu deren Ende krank waren, und zwar entweder völlig kontinuierlich oder mit gesunden Perioden, die kürzer als 2 Jahre waren.

*Gruppe III. Instabil Gesunde:*

a) *Krank vor der Pubertät, aber gesund nachher:* Patienten, die vor der Pubertät, fortgesetzt über das 5. Lebensjahr oder später krank waren, nach der Pubertät aber völlig gesund waren.

b) *Gesund vor der Pubertät, aber krank nachher:* Patienten, die spätestens vom 6. Lebensjahre an vor der Pubertät vollständig gesund waren, aber nachher krank waren.

c) *Krank sowohl vor als auch nach der Pubertät:* Patienten, die sowohl vor der Pubertät, fortgesetzt über das 5. Lebensjahr oder später krank waren, ausserdem auch nach der Pubertät, die aber gesunde Perioden von der Dauer von mindestens 2 Jahren hatten.

Es muss wohl kaum erwähnt werden, dass diese Einteilung selbstverständlich völlig artifiziell ist und nur vorgenommen wurde um über das Prognoseproblem eine bessere Übersicht zu erhalten. In diesem Schema ist, wie erwähnt, der Ausdruck »Krankheit« identisch mit »allergischer Krankheit« im oben näher angegebenen Sinne. Während der Krankheitsperioden kann der Patient somit jede der oben angegebenen Affektionen, entweder isoliert oder in Kombination mit einer oder mehreren

der übrigen gehabt haben. Ferner soll erwähnt werden, dass bei der Berechnung der Länge der Krankheitsperioden der Einfachheit halber 1 Jahr als kleinste zeitliche Einheit angewandt wurde. Wenn somit ein Patient nicht länger als vielleicht einen einzigen Tag während eines Jahres krank war, so wird er doch als krank während des ganzen Jahres gerechnet. In Analogie mit der Bestimmung im Kapitel über das Material, dass beschwerdefreie Intervalle, die kürzer als 2 Jahre sind, nicht registriert werden, wird ferner ein Patient, der während der letzten 2 Jahre der Beobachtungszeit gesund geworden ist, als am Ende der Beobachtungszeit krank gerechnet. Selbstverständlich bedeuten diese Prinzipien eine grobe Vereinfachung, da dieselben aber auf die gleiche Weise für alle Patienten durchgeführt wurden, und zwar in beiden Materialgruppen, kann man davon ausgehen, dass sie das Ergebnis nicht wesentlicher beeinflussen, das beim Vergleich zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial, bzw. zwischen den verschiedenen Gruppen im Ekzemmaterial erhalten wird.

Einige Punkte des Schemas dürften eine nähere Motivierung erfordern. Bezüglich Gruppe I wurde es als begründet erachtet, einige Jahre Krankheit unmittelbar zu Beginn der Beobachtungszeit zu erlauben um sozusagen dem »ursprünglichen« Ekzem zur Ausheilung Zeit zu lassen. Nach Durchsicht des Ekzemmaterials ergab es sich dann als am geeignetsten, für diese initiale Krankheitsperiode die drei ersten Jahre der Beobachtungszeit anzuschlagen. Da ja der Zeitpunkt der 1. Beobachtung zu gerade 2 Jahren festgestellt worden war, bedeutete dies gerade, dass die Patienten spätestens von ihrem 6. Lebensjahre an gesund sein mussten um zu Gruppe I gezählt zu werden.

Im Hinblick auf Gruppe II wird angeführt, dass die Patienten evt. kürzer als 2 Jahre dauernde Gesundheitsperioden haben durften. Dies steht mit der eben erwähnten Bestimmung im Kapitel über das Material bezüglich der beschwerdefreien Intervalle in Übereinstimmung. War das Intervall kürzer als 2 Jahre, so wurde der Verlauf als kontinuierlich angesehen. Hierbei kann aber der Einwand erhoben werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen ein Intervall, das in

Wirklichkeit 2 Jahre betrug oder länger als 2 Jahre dauerte, bei der Anwendung des hier angegebenen Berechnungsprinzips (mit 1 Jahr als geringste Zeiteinheit) nur als 1 Jahr aufgefasst werden würde. Wenn nämlich z.B. ein Patient eine kurze Zeit zu Beginn des 4. Lebensjahres krank war und dann erneut während des 6. Lebensjahres in einem Zeitpunkt erkrankte, der dem Aufhören der vorhergehenden Attacke entsprach, bzw. später während desselben Jahres, so ist ja das wirkliche Intervall gleich bzw. mehr als 2 Jahre, während gemäss des eben erwähnten Prinzips der Patient als krank während des ganzen 4. und ganzen 6. Lebensjahres betrachtet werden würde, d.h. das Intervall nur 1 Jahr betragen würde. Da aber eine derartige Situation bei keinem der Patienten vorgekommen ist, musste hierauf keine Rücksicht genommen werden. Dasselbe gilt auch für die entsprechende Bestimmung in Gruppe III c.

Die Bestimmungen in Gruppe III beabsichtigen wie ersichtlich teils eine Abgrenzung von Gruppe I und II, teils eine Aufteilung im Hinblick auf die Pubertät (s. weiter oben). Die Bestimmungen über das Gesundsein spätestens vom 6. Lebensjahre an (Gruppe III b) bzw. ein Bestehen der Krankheit über oder später als das 5. Lebensjahr (Gruppe III a und c) wird durch das erklärt, was oben im Hinblick auf die entsprechende Bestimmung in Gruppe I gesagt wurde.

Bezüglich der Pubertät wird hier für die Mädchen mit dem Zeitpunkt gerechnet, in welchem die Menstruation begann. Angaben hierüber konnten nämlich bei der grossen Mehrzahl der Fälle von den Patientinnen erhalten werden. Der Mittelwert für die erhaltenen Angaben ergab sich zu 14 Jahren. In den wenigen Fällen, bei welchen hierüber keine Angaben erhalten werden konnten, wurde mit diesem Mittelwert gerechnet. Man kann selbstverständlich darüber diskutieren, inwieweit der Zeitpunkt für das Einsetzen der Menstruation am geeignetsten ist um das Pubertätsalter bei den Mädchen anzugeben. Die Pubertät ist ja eine Periode, die sich über einige Jahre erstreckt. Da die Menarche aber bei allen Fällen einen leicht zu fixierenden Zeitpunkt darstellt und im allgemeinen als das charakteristischste Zeichen für die Pubertät aufgefasst wird, kann

unser Standpunkt doch als begründet angesehen werden. Bezüglich der Knaben war das Problem selbstverständlich schwerer, da hierbei überhaupt keine bestimmten Zeitpunkte angegeben werden konnten. An Hand einiger Angaben in den gebräuchlichen Handbüchern wurde es aber als motiviert erachtet, die Pubertät der Knaben hier für das 16. Lebensjahr festzulegen.

Bei der Bearbeitung wurden nun diese Werte so angewandt, dass die Periode »vor der Pubertät« bis einschliesslich des Jahres gerechnet wurde, das hier als Pubertätsjahr angegeben wird und die Periode »nach der Pubertät« wurde von dem folgenden Jahre an gerechnet. Im Hinblick auf die Knaben umfasste somit hier die erste Periode die Zeit von der Geburt bis einschliesslich des 16. Lebensjahres und die letztere die Zeit von einschliesslich des 17. Lebensjahres und nach oben. Auf entsprechende Weise wurde die Berechnung für die Mädchen vorgenommen.

Die Verteilung auf die verschiedenen Gruppen, stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke, instabil Gesunde und damit zusammenhängende Probleme werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit behandelt werden. Hier sollen nur einige Gesichtspunkte angeführt werden, die bei dieser Verteilung angewandt werden konnten. Von den 3 Hauptgruppen bedürfen Gruppe I und II keine weitere Erklärung, da sie im Hinblick auf die sog. allergische Krankheit wohl im grossen und ganzen als repräsentativ für die vollständig gesunden bzw. die kranken Fälle angesehen werden dürfen. Gruppe III dürfte hingegen eine etwas nähere Besprechung erfordern. Was zuerst Gruppe III a (krank vor, aber gesund nach der Pubertät) betrifft, so muss hier die Länge der Beobachtungszeit von grosser Bedeutung sein. Der Mittelwert für das Alter bei der letzten Beobachtung überstieg ja sowohl für das Ekzem- als auch für das Kontrollmaterial 25 Jahre (s. Tabelle 3). Das niedrigste Alter für die Fälle, die in Gruppe III aufgenommen wurden, war indessen 19 Jahre. Bezüglich Gruppe III a darf somit gesagt werden, dass die Beobachtungszeit im Hinblick auf die im Zeitpunkt der letzten Beobachtung jüngeren Patienten wohl kurz ist, da man sich selbstverständlich denken kann, dass falls sie länger

gewesen wäre, eine Anzahl von Neuerkrankungen hätte festgestellt werden können. In diesem Falle wären ja diese Patienten zu Gruppe III c (krank sowohl vor als nach der Pubertät) zu rechnen gewesen. Da aber der Mittelwert für das Alter zur Zeit der letzten Beobachtung so relativ hoch, nämlich über dem 25. Lebensjahre liegt, ist man am stärksten dazu geneigt zu glauben, dass Neuerkrankte (wenn auch die Verhältnisse nach dem eben erwähnten Alter selbstverständlich nicht vorausgesagt werden können) in der Mehrzahl der Fälle registriert worden sind, weswegen in unserem Material die Abgrenzung von III a als besondere Gruppe, wenigstens für die Majorität der Fälle, unseres Erachtens motiviert ist.

Gruppe III b (gesund vor, aber krank nach der Pubertät) kann im Hinblick auf die Abgrenzung von Gruppe I (stabil Gesunde) diskutiert werden. Ein Ekzempatient, bei welchem die Krankheitsperiode nach der Pubertät sehr spät eingetreten ist (in einem Fall erst im Alter von 24 Jahren) und von kurzer Dauer war, kann ja somit mit einem gewissen Recht aus praktischen Gesichtspunkten als von seiner allergischen Krankheit geheilt angesehen werden. Wenigstens aus theoretischen Gesichtspunkten darf indessen die Abgrenzung auch in solchen Fällen als berechtigt angesehen werden, da auch eine leichte Wiedererkrankung nach einem langen beschwerdefreien Intervall auf eine aus der frühesten Kindheit zurückgebliebene allergische Krankheitsbereitschaft hinweisen kann.

Die Patienten in Gruppe III c schliesslich würden mit einem gewissen Recht als sog. kontinuierlich Kranke bezeichnet werden können (Gruppe II), da die Krankheitsperioden sowohl vor als nach der Pubertät, wenn auch unterbrochen von mehr oder minder langen gesunden Perioden, wenigstens als Ausdruck einer ausgesprochenen allergischen Bereitschaft angesehen werden können. Da indessen die Bezeichnung »kontinuierlich Kranke« unserer Ansicht nach für solche Fälle reserviert werden muss, die nicht nur Zeichen für eine ausgesprochene allergische Krankheitsbereitschaft aufgewiesen haben sondern gleichzeitig kontinuierlicher allergische Krankheitssymptome gezeigt haben, schien uns die Abgrenzung zwischen Gruppe II und Gruppe III c als völlig berechtigt,

wenn auch die Abgrenzungsbestimmung über die Länge der gesunden Perioden selbstverständlich sehr artifiziell ist. Diese wurde aber bereits früher motiviert.

Neben den jetzt besprochenen Einteilungsprinzipien, die ja vor allem versuchen die Dauer der sog. allergischen Krankheit wiederzugeben, war ich der Ansicht, auch eine Abgrenzung der schwerer gearteten Affektionen vornehmen zu müssen um dann zu studieren, in welchem Ausmasse die Patienten von solchen befallen worden sind. Hiermit wurde sozusagen beabsichtigt mehr aus praktischen Gesichtspunkten das Prognoseproblem zu beleuchten. Bei dieser Abgrenzung wurden natürlich in erster Linie die Fälle ausgeschlossen, die während der Beobachtungszeit keine allergischen Krankheitssymptome aufgewiesen haben. Das Problem betraf somit eine Grenzziehung zwischen den leichteren und schwereren Affektionen. Dass man hierbei von der Dauer nicht absehen konnte, ist selbstverständlich, obwohl dieselbe nicht von so dominierender Bedeutung wie bei der vorhergehenden Einteilung war. Entscheidend war, ob die Affektionen als für den Patienten wirklich beschwerend angesehen werden konnten oder nicht. Die Einteilung ergibt sich aus folgendem Schema:

*Leichtere Affektionen:* Kurzdauernder Ekzemschub, leichtere periodische Ekzemveränderungen, auch solche mit der Dauer von mehreren Jahren, leichtes, kurzdauerndes Asthma, leichter Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria, angioneurotisches Ödem.

*Schwerere Affektionen:* Langdauerndes, konstantes Ekzem, ausgesprochener Prurigo Besnier, schwereres periodisches Ekzem im übrigen, Asthma, abgesehen von leichten, kurzdauernden Fällen, schwerer Heuschnupfen.

In diesem Schema wird mit Ekzem nicht nur »Ekzemrezidiv« sondern auch, wie bei dem ersten Einteilungsprinzip, das »ursprüngliche« Ekzem verstanden, in dem Masse, als dieses über 2 Jahre vorhanden gewesen ist.

Hier konnten aus leicht zu erklärenden Ursachen keine so scharfen Grenzen gezogen werden. Bei der Einteilung in stabil Gesunde u.s.w., konnten ja bestimmte zeitliche Grenzen angegeben werden, während hier mehr der allgemeine Eindruck entscheidend war. Was zuerst Strophulus, Urtikaria und

angioneurotisches Ödem betrifft, so dürfen ja diese im grossen und ganzen als so leichte Affektionen angesehen werden, dass ihre Einreihung im Schema gegeben war. In einzelnen Fällen können diese Affektionen freilich einen schwerer gearteten Charakter haben, da aber solche Fälle weder im Ekzem- noch im Kontrollmaterial vorgekommen sind, musste diese Frage nicht einer Prüfung unterzogen werden. Bezüglich Asthma, Heuschnupfen und Ekzem musste eine Einteilung vorgenommen werden, da eine Reihe von Fällen als leichte Affektionen anzusehen war, während andere dem Begriff schwererer Affektionen entsprachen. Für Asthma und Heuschnupfen lagen im grossen und ganzen so klare Indikationen vor, dass keinerlei grössere Meinungsverschiedenheiten im Hinblick auf die Einteilung vorhanden sein dürften. Hier kann erwähnt werden, dass von den 70 Asthmafällen des Ekzemmaterials (C) nur 2 unserer Ansicht nach zur Gruppe leichtere Affektionen gezählt werden konnten, während von 31 Heuschnupfenfällen desselben Materials 23 so betrachtet werden konnten. Dies stimmt wohl im grossen und ganzen mit der allgemeinen Auffassung überein, dass Asthma ein für den Patienten bedeutend mehr beschwerende Affektion ist als Heuschnupfen. Die Einteilung der Ekzempfälle stiess hingegen auf etwas grössere Schwierigkeiten. Am schwersten zu beurteilen war die Frage im Hinblick auf die periodisch auftretenden Ekzeme. Selbstverständlich musste die Sortierung auch mitunter ziemlich subjektiv betont ausfallen. Im allgemeinen konnten aber die Unterschiede als so markant angesehen werden, dass die Einteilung auf eine im grossen und ganzen zufriedenstellende Weise vorgenommen werden konnte.

Die Patienten im Ekzem- und Kontrollmaterial C wurden somit nun nach diesen Prinzipien eingeteilt. Wies ein Patient zwei oder mehrere allergische Affektionen gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten während der Beobachtungszeit auf und war eine oder mehrere derselben zu den schwereren Typen zu zählen, so wurde der Patient selbstverständlich in die Gruppe mit schwereren Affektionen eingereiht. Waren hingegen alle Affektionen leichter Art, so wurde der Patient nicht in diese Gruppe aufgenommen.



Das Einteilungsschema kann selbstverständlich in einigen Punkten diskutiert werden. Wie bereits hervorgehoben, muss die Beurteilung zum Teil ziemlich stark subjektiv betont ausfallen. Man kann u.a. die Möglichkeit eines Vergleiches zwischen den verschiedenen Affektionen diskutieren und sich fragen, inwieweit z.B. ein freilich leichteres und periodisch auftretendes, in seiner Dauer aber doch lange bestehendes Ekzem, als eine leichtere Affektion anzusehen ist als z.B. ein schwerer Heuschnupfen. Ferner kann die Frage gestellt werden, inwieweit ein Patient mit einer einzigen schwereren Affektion wirklich so angesehen werden soll, dass er mehr Beschwerden hat als ein Patient mit mehreren leichteren Affektionen. Wenn somit eine andere beurteilende Person z.B. einige Fälle, die hier als leichtere angesehen und somit ausgeschlossen wurden, zur Gruppe mit schwereren Affektionen gezählt hätte oder umgekehrt, so dürften doch derartige Fälle relativ gering an Zahl sein, da im grossen und ganzen die Indikationen bei der Sortierung als klar angesehen werden dürfen. So viel darf jedenfalls als sicher angesehen werden, dass die Gruppe mit schwereren Affektionen die durchschnittlich am schwersten gearteten Fälle umfasst. Dieses Verhalten ist auch ausreichend, nachdem die Abgrenzung zum Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial, bzw. zwischen verschiedenen Kategorien innerhalb des Ekzemmaterials angewandt werden soll.

### **c. Der allgemeine Verlauf.**

#### **1. Ekzemmaterial.**

Die bei der Einteilung des Ekzemmaterials C nach den auf S. 65 angeführten Prinzipien erhaltene Verteilung ist aus Tabelle 5 ersichtlich.

Aus der Tabelle ergibt sich u.a., dass nur ungefähr 37 % der Fälle im gesamten Material zu Gruppe I (stabil Gesunden) zu zählen sind d.h. spätestens vom 6. Lebensjahre an gesund waren (im Hinblick auf die oben angeführten allergischen Affektionen) und dies auch bis zum Abschluss der Beobachtungszeit verblieben waren.



Tabelle 5.

Verteilung des Ekzemmaterials C auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde.

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
Gesamtanzahl der Fälle = N	184	100.0	120	100.0	304	100.0
I. Stabil Gesunde	67	36.4 ± 3.5	45	37.5 ± 4.4	112	36.8 ± 2.8
II. Kontinuierlich Kranke	39	21.2 ± 3.0	25	20.8 ± 3.7	64	21.1 ± 2.3
III. Instabil Gesunde, davon:	78	42.4 ± 3.6	50	41.7 ± 4.5	128	42.1 ± 2.8
a) krank vor, aber ge- sund nach der Pub.	31	16.8 ± 2.8	18	15.0 ± 3.3	49	16.1 ± 2.1
b) gesund vor, aber krank nach der Pub.	13	7.1 ± 1.9	10	8.3 ± 2.5	23	7.6 ± 1.5
c) krank sowohl vor als auch nach der Pub.	34	18.5 ± 2.9	22	18.3 ± 3.5	56	18.4 ± 2.2

Die einzige allergische Affektion, die in dieser Gruppe während der drei ersten Beobachtungsjahre vorkam, war Ekzem, das hier eine direkte Fortsetzung des ursprünglichen, noch nicht ausgeheilten Ekzemes darstellte. In der Mehrzahl der Fälle, etwa in 69 % der gesamten Gruppe I, waren indessen die Patienten völlig gesund, ohne während der ganzen Beobachtungszeit irgendwelche allergische Symptome aufgewiesen zu haben. In nahezu 21 % lag ein Ekzem nur während des ersten Beobachtungsjahres vor. Dieses Verhalten wird durch Tabelle 6 näher beleuchtet.

Zu Gruppe II, kontinuierlich Kranke, d.h. Patienten, die vom Beginn der Beobachtungszeit bis zu deren Ende entweder völlig kontinuierlich oder mit gesunden Perioden von weniger als 2 Jahren krank waren, wurde ein relativ grosser Teil der Fälle, nämlich etwa 21 % der Fälle des Ekzemmaterials C gezählt (s. Tabelle 5).

Tabelle 6.

**Ekzemmaterial C: Gruppe I (stabil Gesunde). Verteilung hinsichtlich Vorkommen von Ekzem während der Beobachtungszeit.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
Gruppe I: Stabil Gesunde						
Gesund während der ganzen Beob.-z.	42	62.7	35	77.8	77	68.8
Ekzem im 1. Beob.-jahr	15	22.4	8	17.8	23	20.5
Ekzem in den 2 ersten Beob.-j.	8	11.9	2	4.4	10	8.9
Ekzem in den 3 ersten Beob.-j.	2	3.0	—	—	2	1.8
Ges.-anzahl stabil Gesunden = N	67	100.0	45	100.0	112	100.0

In dieser Gruppe lagen während der Beobachtungszeit neben dem Ekzem auch andere allergische Krankheiten (Asthma, Heuschnupfen u.s.w.) vor. Ungefähr 9 % aller der zur Gruppe gehörenden Patienten wiesen nur Ekzem auf, 19 % hatten nur andere Affektionen, während die verbleibenden Fälle, d.h. etwa 72 %, Kombinationen aufwiesen (Ekzem + eine oder mehrere der übrigen allergischen Affektionen). S. näher Tabelle 7.

Tabelle 7.

**Ekzemmaterial C: Gruppe II (kontinuierlich Kranke). Verteilung nach Art der allergischen Affektionen.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
Nur Ekzem	2	5.1	4	16.0	6	9.4
Nur andere allerg. Affektionen	12	30.8	—	—	12	18.8
Kombination von Ekzem und and. allerg. Affekt.	25	64.1	21	84.0	46	71.9
Ges.-anz. kontinuierl. Kranke = N	39	100.0	25	100.0	64	100.0

Die allergische Krankheit stellt ja bei den Patienten in Gruppe II eine praktisch genommen zusammenhängende Krankheitsperiode vom Zeitpunkt der ersten Beobachtung bis zum letzten dar. Von besonderem Interesse ist hierbei das Verhalten des Ekzems. Durch Summierung der Werte für »nur Ekzem« und »Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen« in Tabelle 7 finden wir, dass ungefähr 81 % von Gruppe II während der Beobachtungszeit Ekzem aufgewiesen haben. In der grossen Mehrzahl der Fälle, nämlich nahezu 77 % der Gruppe II, lag diese Affektion bereits zu Beginn der Beobachtungszeit vor — s. Tabelle 8. Hierbei war das »ursprüngliche« Ekzem während der ersten 2 Jahre nicht ausgeheilt, sondern dauerte über die Grenze von 2 Jahren an, weswegen bei diesen 77 %, ebenso wie bei den entsprechenden Fällen in Gruppe I, eine direkte Fortsetzung des eben erwähnten »ursprünglichen« Ekzemes vorlag. Im weiteren Verlauf gestaltete sich das Ekzem dieser Fälle dann entweder in Form einer einzigen zusammenhängenden Krankheitsperiode von variierender Länge (etwa 56 % von Gruppe II) oder auch in Form von zwei Perioden mit einem dazwischenliegenden ekzemfreien Intervall (etwa 20 % von Gruppe II). Im erstgenannten Fall bestand das Ekzem bei ungefähr 30 % (von Gruppe II) am Ende der Beobachtungszeit immer noch. Die wenigen Ekzemfälle, bei denen das Ekzem zu Beginn der Beobachtungszeit noch nicht vorhanden war, wiesen alle nur eine Ekzemperiode auf, die von dem »ursprünglichen« bei diesen Fällen vor der 2-Jahresgrenze ausgeheilten Ekzem, durch ein ekzemfreies Intervall getrennt war. Diese Fälle sind deswegen zu der Kategorie Ekzemrezidivfälle zu zählen, zu welchen selbstverständlich auch die eben erwähnten, in zwei Perioden verlaufenden Ekzeme gerechnet werden sollten. Es ergab sich somit, dass die Gesamtanzahl der Rezidiv-Fälle 25 % von Gruppe II betrug. Hier muss bemerkt werden, dass bei keinem Patienten mehr als ein Rezidiv vorkam, weswegen die Anzahl der Ekzemperioden während der Beobachtungszeit niemals 2 überstieg. Im Hinblick auf nähere Einzelheiten sei bezüglich der hier besprochenen Verhältnisse auf Tabelle 8 verwiesen.

Tabelle 8.

**Ekzemmaterial C: Gruppe II (kontinuierlich Kranke).  
Gruppierung nach den Ekzemp perioden.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
Ges.-anz. Fälle kontin. Kranke = N	39	100.0	25	100.0	64	100.0
1. Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	25	64.1	24	96.0	49	76.6
a) Eine Periode der Beob.-z., davon während d. ganzen Beob.-z.	19	48.7	17	68.0	36	56.3
β) Zwei Perioden der Beob.-z.	7	17.9	12	48.0	19	29.7
2. Rezidivfälle (einschl. 1. β)	6	15.4	7	28.0	13	20.3
	8	20.5	8	32.0	16	25.0

Die Länge der Ekzemp perioden ist aus Tabelle 9 ersichtlich, in welcher die in Tabelle 8 angegebene Gruppierung ebenfalls angewandt wurde.

Zu der verbleibenden Hauptgruppe III, instabil Gesunde, wurden ungefähr 42 % der Fälle des Ekzemmaterials C (s. Tabelle 5) gezählt. Werden diese Patienten in die 3 Untergruppen eingeteilt, so kommen ungefähr 16 % (des Ekzemmaterials C) in der Gruppe krank vor, aber gesund nach der Pubertät (krank über das 5. Lebensjahr oder später vor der Pubertät, vollständig gesund aber nach der Pubertät) vor, nahezu 8 % in der Gruppe gesund vor, aber krank nach der Pubertät (krank nach der Pubertät, aber vor der Pubertät vollständig gesund spätestens von einschliesslich des 6. Lebensjahres an) sowie etwa 18 % in der Gruppe krank sowohl vor als auch nach der Pubertät (krank sowohl vor der Pubertät, über das 5. Lebensjahr oder später, als auch nach der Pubertät, aber mit gesunden Perioden von wenigstens 2 Jahren).

In dieser Hauptgruppe lagen ebenfalls während der Beobachtungszeit neben dem Ekzem auch andere allergische Affektionen vor. Von der ganzen Gruppe wiesen ungefähr 31 % nur Ekzem, nahezu 34 % nur andere allergische Affektionen, sowie etwa 35 % Kombinationen von Ekzem mit einer oder mehreren der übrigen allergischen Affektionen auf. S. ferner Tabelle 10.

Tabelle 9.  
 Ekzemmaterial C: Gruppe II (kontinuierlich Kranke). Mittelwert (Jahre) der Länge der  
 Ekzemperioden.

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	An- zahl	M $\pm$ s (M) $\sigma$	An- zahl	M $\pm$ s (M) $\sigma$	An- zahl	M $\pm$ s (M) $\sigma$
Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	25	9.9 $\pm$ 1.9	24	13.8 $\pm$ 1.8	49	11.8 $\pm$ 1.3
Ekzem vom Beginn der Beob.-z. bei Pat. mit nur einer Ekzemperiode	19	11.3 $\pm$ 2.3	17	17.4 $\pm$ 1.9	36	14.2 $\pm$ 1.6
Ekzem vom Beginn der Beob.-z. bei Pat. mit zwei Ekzemperioden	6	5.5	7	5.0	13	5.2
Rezidivfälle, 2. Periode	6	6.7	7	7.6	13	7.2
Gesamte Zeit, in der der betref. Patient während der ganzen Beob.-z. Ekzem gehabt hat	8	8.9	8	8.5	15	8.7 $\pm$ 1.4
	27	11.8 $\pm$ 1.7	25	16.0 $\pm$ 1.6	52	13.8 $\pm$ 1.2
						8.6

Tabelle 10.

**Ekzemmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde). Verteilung nach Art der allergischen Affektionen.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%
<i>Gruppe III a.</i>	von Na		von Na		von Na	
Nur Ekzem	9	29.0	5	27.8	14	28.6
Nur andere allerg. Affektionen	14	45.2	10	55.6	24	49.0
Kombination von Ekzem u. and. allerg. Affekt.	8	25.8	3	16.7	11	22.4
Gesamtanz. Fälle in Gr. III a = Na.	31	100.0	18	100.0	49	100.0
<i>Gruppe III b.</i>	von Nb		von Nb		von Nb	
Nur Ekzem	8	61.5	4	40.0	12	52.2
Nur andere allerg. Affektionen	2	15.4	4	40.0	6	26.1
Kombination von Ekzem u. and. allerg. Affekt.	3	23.1	2	20.0	5	21.7
Gesamtanz. Fälle in Gr. III b = Nb	13	100.0	10	100.0	23	100.0
<i>Gruppe III c.</i>	von Nc		von Nc		von Nc	
Nur Ekzem	12	35.3	2	9.1	14	25.0
Nur andere allerg. Affektionen	6	17.6	7	31.8	13	23.2
Kombination von Ekzem u. and. allerg. Affekt.	16	47.1	13	59.1	29	51.8
Gesamtanz. Fälle in Gr. III c = Nc	34	100.0	22	100.0	56	100.0
<i>Gesamte Gruppe III.</i>	von N		von N		von N	
Nur Ekzem	29	37.2	11	22.0	40	31.3
Nur andere allerg. Affektionen	22	28.2	21	42.0	43	33.6
Kombination von Ekzem u. and. allerg. Affekt.	27	34.6	18	36.0	45	35.2
Gesamtanz. Fälle der ges. Gruppe III = N	78	100.0	50	100.0	128	100.0

Die allergische Krankheit hat ja hier nicht den praktisch genommen kontinuierlichen Verlauf, der Gruppe II auszeichnet, sondern trat in Form längerer oder kürzerer Krankheitsperioden auf. Bezüglich der Länge dieser Krankheitsperioden sei auf Tabelle 11 verwiesen.

Tabelle 11.

Ekzemmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde).  
 Mittelwert (Jahre) der Länge der Krankheitsperioden.  
 Bei mehr als einer Krankheitsperiode wird mit der  
 zusammengekommenen Länge gerechnet.

	Anzahl	$M \pm s (M)$	$\sigma$
<i>Gruppe III a:</i>			
Männer	31	$7.3 \pm 0.7$	4.0
Frauen	18	$8.2 \pm 1.0$	4.1
Beide Geschl.	49	$7.6 \pm 0.6$	4.0
<i>Gruppe III b:</i>			
Männer	13	6.9	—
Frauen	10	8.4	—
Beide Geschl.	23	$7.6 \pm 1.1$	5.2
<i>Gruppe III c:</i>			
Männer	34	$18.2 \pm 0.9$	5.5
Frauen	22	$16.0 \pm 1.4$	6.6
Beide Geschl.	56	$17.3 \pm 0.8$	5.9

Von den Untergruppen dürfte die letzte, d.h. Gruppe III c, eine etwas nähere Untersuchung erfordern. Krankheitsperioden wechseln hier mit gesunden Perioden auf eine komplizierte Weise ab. Der Mittelwert für die Länge der letzteren Perioden ist aus Tabelle 12 ersichtlich, in welcher auch eine Einteilung unter Berücksichtigung der Pubertät vorgenommen wurde. In der Tabelle werden die Krankheitsperioden auch auf entsprechende Weise behandelt. War bei einem Patienten mehr als eine Krankheits- bzw. Gesundheitsperiode vorgekommen, so wird hierunter, und zwar ebenso wie oben (Tabelle 11), die summierte Länge verstanden.

Für einen Teil der Patienten in Gruppe III c (etwa 21 % von III c) verlief die vor der Pubertät aufgetretene Krankheit wie eine von Beginn der Beobachtungszeit bis zur Pubertät vorhandene, zusammenhängende Krankheitsperiode. Bei einer Reihe anderer Fälle (nahezu 61 % von III c) bildete die Krankheit nach der Pubertät auf entsprechende Weise eine das ganze Intervall zwischen diesem Zeitpunkt und der letzten

Tabelle 12.

**Ekzemmaterial C: Gruppe III c (krank sowohl vor als auch nach der Pubertät). Mittelwert (Jahre) der Länge der Krankheits- und der gesunden Perioden. Bei mehr als einer Krankheits- bzw. gesunden Periode wird mit der zusammengenommenen Länge gerechnet.**

	Krankheitsperioden			Gesunde Perioden		
	Anzahl	$M \pm s (M)$	$\sigma$	Anzahl	$M \pm s (M)$	$\sigma$
<i>Vor der Pubertät:</i>						
Männer	34	$9.4 \pm 0.7$	3.9	28	$5.6 \pm 0.7$	3.7
Frauen	22	$7.5 \pm 0.8$	3.9	16	$5.9 \pm 0.8$	3.1
Beide Geschl.	56	$8.7 \pm 0.5$	4.0	44	$5.7 \pm 0.5$	3.4
<i>Nach der Pubertät:</i>						
Männer	34	$8.8 \pm 0.9$	5.1	12	6.4	—
Frauen	22	$8.9 \pm 1.0$	4.6	10	5.9	—
Beide Geschl.	56	$8.9 \pm 0.6$	4.9	22	$6.2 \pm 0.8$	3.5
<i>Gesamte Beobachtungszeit:</i>						
Männer	34	$18.2 \pm 0.9$	5.5	34	$6.9 \pm 0.6$	3.6
Frauen	22	$16.0 \pm 1.4$	6.6	22	$7.0 \pm 1.1$	5.2
Beide Geschl.	56	$17.3 \pm 0.8$	5.9	56	$6.9 \pm 0.6$	4.2

Beobachtung umfassende, zusammenhängende Krankheitsperiode. Diese Verhältnisse werden in Tabelle 13 beleuchtet.

Von den verschiedenen Komponenten der allergischen Krankheit ist selbstverständlich auch in Gruppe III das Ekzem von speziellem Interesse. Durch Summierung der Werte für »nur Ekzem« und »Kombination von Ekzem und anderen

Tabelle 13.

**Ekzemmaterial C: Gruppe III c (krank sowohl vor als auch nach der Pubertät). Patienten, die während der ganzen Zeit vor bzw. nach der Pubertät krank waren.**

	Gesamt- anzahl = N	Krank während der ganzen Zeit vor der Pubertät		Krank während der ganzen Zeit nach der Pubertät	
		Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
Männer	34	6	17.6	22	64.7
Frauen	22	6	27.3	12	54.5
Beide Geschl.	56	12	21.4	34	60.7



allergischen Affektionen» in Tabelle 10 finden wir, dass gut 66 % der gesamten Gruppe III während der Beobachtungszeit Ekzem irgend einer Art aufgewiesen haben. In ung. 42 % von Gruppe III lag Ekzem bereits zu Beginn der Beobachtungszeit vor (s. Tabelle 14) und stellte hier, ebenso wie bei den entsprechenden Fällen in Gruppe I und II eine direkte Fortsetzung des »ursprünglichen» Ekzems dar, das somit bei diesen Patienten nicht vor der Zweijahresgrenze abgeheilt ist. Auch hier verlief das Ekzem dann bei diesen Fällen entweder wie eine einzige zusammenhängende Krankheitsperiode von unterschiedlicher Länge (25 % der Gruppe III) oder auch in zwei Perioden mit dazwischenliegendem ekzemfreien Intervall (etwa 17 % der Gruppe III). Die Ekzemfälle, die nicht zu Beginn der Beobachtungszeit vorlagen, wiesen alle nur eine Ekzemperiode auf, die durch ein freies Intervall vom »ursprünglichen» Ekzem getrennt war, das bei diesen Patienten somit vor der Zweijahresgrenze ausgeheilt ist. Sie stellen mit anderen Worten Rezidivfälle in der hier angewandten Bedeutung dar und zu dieser Gruppe sollen auch die eben erwähnten, in zwei Perioden verlaufenden Ekzemfälle, gerechnet werden. Es ergab sich somit, dass die gesamte Anzahl der Rezidivfälle gut 41 % der gesamten Gruppe III ausmacht. Bei ein und demselben Patienten kam auch hier nicht mehr als ein Ekzemrezidiv vor, weswegen natürlich die Anzahl der Ekzemperioden während der Beobachtungszeit niemals grösser als 2 war. S. im übrigen Tabelle 14.

Betrachten wir nun die verschiedenen Untergruppen und berechnen erst aus Tabelle 10, auf dieselbe Weise wie eben für die gesamte Gruppe III wie gross der prozentuale Anteil an Patienten ist, die während der Beobachtungszeit Ekzem irgend einer Art aufgewiesen haben, so erhalten wir für Gruppe III a 51 % (von III a), für Gruppe III b etwa 74 % (von III b) und für Gruppe III c nahezu 77 % (von III c). Beim Vergleich zwischen Gruppe III a und III b scheint die letztere in der eben erwähnten Hinsicht zu dominieren. Der Unterschied ist aber zu klein um eine sicherere Behauptung zu rechtfertigen. Der Mittelwert für die Beobachtungszeiten in Gruppe III b ist ausserdem grösser als in III a (Differenz

statistisch sichergestellt:  $3.27 \pm 0.89$  Jahre), was ja möglicherweise das oben angeführte Überwiegen erklären kann. Vergleichen wir indessen Gruppe III a und Gruppe III c, so fin-

Tabelle 14.

**Ekzemmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde). Gruppierung nach den Ekzemp perioden.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%
<b>Gruppe III a:</b>	von Na		von Na		von Na	
1. Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	12	38.7	5	27.8	17	34.7
a) 1 Periode der Beob.-z.	12	38.7	5	27.8	17	34.7
β) 2 Perioden » » »	0	—	0	—	0	—
2. Rezidivfälle (einschl. 1 β)	5	16.1	3	16.7	8	16.3
Ges.-anz. Fälle in Gr. III a = Na	31		18		49	
<b>Gruppe III b:</b>	von Nb		von Nb		von Nb	
1. Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	5	38.5	2	20.0	7	30.4
a) 1 Periode der Beob.-z.	3	23.1	0	—	3	13.0
β) 2 Perioden » » »	2	15.4	2	20.0	4	17.4
2. Rezidivfälle (einschl. 1 β)	8	61.5	6	60.0	14	60.9
Ges.-anz. Fälle in Gr. III b = Nb	13		10		23	
<b>Gruppe III c:</b>	von Nc		von Nc		von Nc	
1. Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	20	58.8	10	45.5	30	53.6
a) 1 Periode der Beob.-z.	10	29.4	2	9.1	12	21.4
β) 2 Perioden » » »	10	29.4	8	36.4	18	32.1
2. Rezidivfälle (einschl. 1 β)	18	52.9	13	59.1	31	55.4
Ges.-anz. Fälle in Gr. III c = Nc	34		22		56	
<b>Gesamte Gruppe III:</b>	von N		von N		von N	
1. Ekzem vom Beginn der Beob.-z.	37	47.4	17	34.0	54	42.2
a) 1 Periode der Beob.-z.	25	32.1	7	14.0	32	25.0
β) 2 Perioden » » »	12	15.4	10	20.0	22	17.2
2. Rezidivfälle (einschl. 1 β)	31	39.7	22	44.0	53	41.4
Ges.-anz. Fälle in der ges. Gr. III = N	78		50		128	

den wir ein statistisch gesehen wahrscheinliches Überwiegen für die letztere (Unterschied:  $25.8 \pm 9.1$  %). Zwischen diesen Gruppen liegt ferner eine gute Übereinstimmung im Hinblick auf die Mittelwerte der Beobachtungszeiten vor (Differenz:

$1.92 \pm 0.84$  Jahre), ausserdem auch für die Dispersionen um diese Mittelwerte (Differenz  $0.64 \pm 0.60$  Jahre). Sehen wir nun nach (in Tabelle 14), ein wie grosser Prozentsatz der Ekzemfälle zu Beginn der Beobachtungszeit vorhanden waren und in nur einer Periode verlaufen sind, so finden wir für Gruppe III a nahezu 35 % (von III a), für Gruppe III b ungefähr 13 % (von III b) und für Gruppe III c gut 21 % (von III c). Sowohl in Gruppe III b als auch in III c liegen die Werte somit niedriger als in Gruppe III a. Im Hinblick auf die Definitionen für die verschiedenen Untergruppen war es auch a priori am wahrscheinlichsten, dass die Differenz zwischen III a und III c bezüglich der Ekzemfrequenz wenigstens zum grossen Teil durch ein häufigeres Vorkommen von Ekzemrezidiven in der letzteren Gruppe, verglichen mit der ersteren, bedingt wird. Aus Tabelle 14 werden folgende Werte für die Ekzemrezidive erhalten: Für Gruppe III a ungefähr 16 % (von III a), für Gruppe III b nahezu 61 % (von III b) und für III c gut 55 % (von III c). Zwischen Gruppe III a und III b liegt hier ein statistisch sichergestellter Unterschied vor. Im Hinblick auf das weiter oben über die Beobachtungszeiten Angeführte können aber hieraus keine sicheren Schlüsse gezogen werden. Was dann den Unterschied zwischen den Gruppen III a und III c betrifft, so ist dieser signifikativ ( $39.1 \pm 8.5$  %). Im Hinblick auf die Befunde bei den Ekzemfällen, die zu Beginn der Beobachtungszeit vorhanden waren und in einer Periode verlaufen sind, muss also der Unterschied der gesamten Ekzemfrequenz zwischen Gruppe III a und III c durch die in der letzteren Gruppe höhere Rezidivfrequenz bedingt werden. Die Gruppen III b und III c weisen, wie ersichtlich, unter einander eine recht gute Übereinstimmung sowohl im Hinblick auf die Ekzemfrequenz überhaupt als auch auf die Rezidivfrequenz auf.

Nach dieser Behandlung der Verteilung auf die drei Hauptgruppen bzw. deren Untergruppen, kann es auch von Interesse sein, in einem bestimmten Alter der Patienten im gesamten Ekzemmaterial C zu untersuchen, inwieweit die Betreffenden in diesem Alter Zeichen für allergische Krankheiten aufwiesen oder nicht. Das Alter 25 Jahre wurde hierbei als am geeig-

netsten angesehen, und zwar teils deswegen, da man berechnen konnte, dass nicht allzu wenige bis oder über dieses Alter beobachtet wurden, sowie teils deswegen, weil die Ergebnisse nach einer so langen Zeit die Prognose auf lange Sicht besser widerspiegeln würden. Das Ergebnis ist in Tabelle 15 ersichtlich.

Tabelle 15.

**Ekzemmaterial C: Anzahl der Gesunden bzw. Kranken im Alter von 25 Jahren.**

	Anzahl der bis zum, bzw. über das Alter von 25 J. beobachteten Fälle	Gesund im Alter von 25 Jahren		Krank im Alter von 25 Jahren	
		Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%
Männer	116	69	$59.5 \pm 4.6$	47	$40.5 \pm 4.6$
Frauen	80	51	$63.8 \pm 5.4$	29	$36.2 \pm 5.4$
Beide Geschl.	196	120	$61.2 \pm 3.5$	76	$38.8 \pm 3.5$

Es ergibt sich also, dass insgesamt 196 Patienten für diese Untersuchung vorlagen. Von diesen waren im Hinblick auf die allergische Krankheit im Alter von 25 Jahren ungefähr 61 % gesund und ungefähr 39 % krank. Das Ergebnis darf als sehr auffällig bezeichnet werden und scheint zu zeigen, dass Patienten, die Ekzema infantum gehabt haben, in vielen Fällen auch bis in das reifere Alter eine ausgesprochene Neigung für allergische Affektionen aufweisen. Um sichere Schlüsse ziehen zu können sind aber Vergleiche mit dem Kontrollmaterial erforderlich.

Schliesslich verbleibt die Frage nach dem Vorkommen sog. schwererer allergischer Affektionen. Bezüglich der Prinzipien für die Gradierung hierbei siehe weiter oben. Die Frequenz an Fällen im Ekzemmaterial C, die während der Beobachtungszeit solchen ausgesetzt waren, ergibt sich aus folgender Aufstellung:

Männer	84 = $45.7 \pm 3.7$ %
Frauen	44 = $36.7 \pm 4.4$ %
Beide Geschlechter	128 = $42.1 \pm 2.8$ %

Betrachten wir die Fälle, die bis zum 25. Lebensjahr oder darüber beobachtet wurden, und studieren wir in welchem Masse diese in dem genannten Alter die eben erwähnten schwereren allergischen Affektionen aufgewiesen haben, so wird folgendes Ergebnis erhalten:

Männer .....	34 = 29.3 ± 4.2 %
Frauen .....	19 = 23.8 ± 4.8 %
Beide Geschlechter .....	53 = 27.0 ± 3.2 %

Die Werte sind somit auffällig hoch, und zwar sowohl für die gesamte Beobachtungszeit als auch für das letztgenannte Alter. Eine endgültigere Beurteilung kann aber hier ebenfalls nicht vorgenommen werden, ehe ein Vergleich mit dem Kontrollmaterial angestellt worden ist.

## 2. Kontrollmaterial.

Bei der Einteilung des Kontrollmaterials C in die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke u.s.w. wurde eine Verteilung erhalten, die sich aus Tabelle 16 ergibt.

Somit sind ungefähr 88 % des gesamten Materials (einschl. bzw. ausschliesslich Fälle mit allergischen Ursprungs-krankheiten) zu Gruppe I (stabil Gesunde) zu zählen. Alle Patienten, die zu dieser Gruppe gehören, sind vollständig gesund gewesen und haben keinerlei allergische Krankheitssymptome während der Beobachtungszeit aufgewiesen.

Zu Gruppe II (kontinuierlich Kranke) werden aus dem Kontrollmaterial C, einschliesslich Fälle mit allergischer Ursprungs-krankheit, nur 5 Patienten, d.h. nicht voll 2 % (s. Tabelle 16) gezählt. Zieht man die Fälle mit einer allergischen Ursprungs-krankheit ab, so verbleiben nur 3 Patienten, d.h. 1 %.

In keinem Fall lag hier Ekzem allein als allergische Affek- tion vor. Einschliesslich der Fälle mit einer allergischen Ur- sprungs-krankheit waren nur andere allergische Affektionen bei 4 Patienten vorhanden (2 Männer, 2 Frauen), sowie eine Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen bei einem Patienten (Frau). Werden die Fälle abgezogen, bei denen allergische Ursprungs-krankheiten vorlagen, so ver-

Tabelle 16.  
Verteilung des Kontrollmaterials C auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke  
und instabil Gesunde.

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
<i>Einschl.</i> Fälle mit allergischer Ursprungskrankheit:						
Gesamtanzahl Fälle = N	184		114		298	
I. Stabil Gesunde	162	$88.0 \pm 2.4$	100	$87.7 \pm 3.1$	262	$87.9 \pm 1.9$
II. Kontinuierlich Kranke	2	$1.1 \pm 0.8$	3	$2.6 \pm 1.5$	5	$1.7 \pm 0.7$
III. Instabil Gesunde, davon:	20	$10.9 \pm 2.3$	11	$9.6 \pm 2.8$	31	$10.4 \pm 1.8$
a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	6	$3.3 \pm 1.3$	4	$3.5 \pm 1.7$	10	$3.4 \pm 1.0$
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	8	$4.3 \pm 1.5$	4	$3.5 \pm 1.7$	12	$4.0 \pm 1.1$
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	6	$3.3 \pm 1.3$	3	$2.6 \pm 1.5$	9	$3.0 \pm 1.0$
<i>Ausschl.</i> Fälle mit allergischer Ursprungskrankheit:						
Gesamtanzahl Fälle = N	183		111		294	
I. Stabil Gesunde	162	$88.5 \pm 2.4$	98	$88.3 \pm 3.1$	260	$88.4 \pm 1.9$
II. Kontinuierlich Kranke	1	$0.5 \pm 0.5$	2	$1.8 \pm 1.3$	3	$1.0 \pm 0.6$
III. Instabil Gesunde, davon:	20	$10.9 \pm 2.3$	11	$10.1 \pm 2.9$	31	$10.5 \pm 1.8$
a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	6	$3.3 \pm 1.3$	4	$3.6 \pm 1.8$	10	$3.4 \pm 1.1$
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	8	$4.4 \pm 1.5$	4	$3.6 \pm 1.8$	12	$4.1 \pm 1.2$
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	6	$3.3 \pm 1.3$	3	$2.7 \pm 1.5$	9	$3.1 \pm 1.0$

bleiben 2 Patienten (1 Mann, 1 Frau) mit nur anderen allergischen Affektionen sowie 1 Patient (Frau) mit einer Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen.

Zu der letzten Gruppe, Gruppe III (instabil Gesunde) werden gut 10 % des Kontrollmaterials C (einschliessl. bzw. ausschliessl. Fälle mit allergischen Ursprungs-krankheiten) gerechnet. S. Näheres in Tabelle 16. Hier soll bemerkt werden, dass keiner dieser Patienten eine sog. allergische Ursprungs-krankheit gehabt hat. Im Hinblick auf die drei Untergruppen kommen ungefähr 3 % auf die Gruppe III a (krank vor, aber gesund nach der Pubertät), ungefähr 4 % auf die Gruppe III b (gesund vor, aber krank nach der Pubertät) sowie 3 % auf die Gruppe III c (krank sowohl vor wie nach der Pubertät), wobei die Prozentwerte sich auf das gesamte Kontrollmaterial C (einschl. bzw. ausschliessl. Fälle mit allergischen Ursprungs-krankheiten) beziehen.

Nur bei etwa 13 % der gesamten Gruppe III bestand die allergische Krankheit nur in Ekzem. Bei ungefähr 84 % lagen nur andere allergische Affektionen vor sowie in ungefähr 3 % eine Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen. S. hierüber Tabelle 17 a und b.

Die Länge der allergischen Krankheitsperioden ergibt sich aus Tabelle 18. Bei keinem Fall lag hier mehr als eine Krankheitsperiode bei ein und demselben Patienten vor.

Auch hier dürfte die Gruppe III c etwas ausführlicher behandelt werden. Die Länge der in dieser Gruppe vorkommenden Krankheits- und gesunden Perioden wird durch Tabelle 19 beleuchtet. Ebenso wie im Ekzemmaterial wurde auch hier eine Einteilung im Hinblick auf die Pubertät vorgenommen. Wie oben erwähnt lag niemals mehr als eine Krankheitsperiode bei ein und demselben Patienten vor. Hingegen kamen bei einem Teil der Fälle zwei gesunde Perioden vor. Bei diesen Fällen wird darunter, in Analogie mit dem Ekzemmaterial, die insgesamte Länge der gesunden Perioden verstanden.

Bei den 9 Patienten, die Gruppe III c darstellen, verlief bei keinem Fall die vor der Pubertät aufgetretene Krankheit wie eine von dem Zeitpunkt der ersten Beobachtung bis zur Pubertät bestehende, zusammenhängende Krankheitsperiode.

Tabelle 17 a.

**Kontrollmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde). Verteilung nach Art der allergischen Affektionen.**

	Männer	Frauen	Beide Geschl.
<i>Gruppe III a:</i>			
Nur Ekzem	1	—	1
Nur andere allerg. Affektionen	5	4	9
Kombination von Ekzem und and. allerg. Affekt.	—	—	—
Gesamtanzahl Fälle in Gruppe III a.	6	4	10
<i>Gruppe III b:</i>			
Nur Ekzem	1	—	1
Nur andere allerg. Affektionen	7	4	11
Kombination von Ekzem und and. allerg. Affekt.	—	—	—
Gesamtanzahl Fälle in Gruppe III b.	8	4	12
<i>Gruppe III c:</i>			
Nur Ekzem	1	1	2
Nur andere allerg. Affektionen	5	1	6
Kombination von Ekzem und and. allerg. Affekt.	—	1	1
Gesamtanzahl Fälle in Gruppe III c.	6	3	9

Tabelle 17 b.

**Kontrollmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde). Verteilung nach Art der allergischen Affektionen.**

	Männer		Frauen		Beide Geschl.	
	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N	Abs. Anzahl	% von N
<i>Gesamte Gruppe III:</i>						
Nur Ekzem	3	15.0	1	9.1	4	12.9
Nur andere allerg. Affektionen	17	85.0	9	81.8	26	83.9
Kombination von Ekzem und and. allerg. Affekt.	—	—	1	9.1	1	3.2
Ges.-anz. d. Fälle in der ges. Gruppe III = N	20	100.0	11	100.0	31	100.0



Tabelle 18.

Kontrollmaterial C: Gruppe III (instabil Gesunde). Mittelwert (Jahre) der Länge der Krankheitsperioden.

Geschlecht	Anzahl	Mittelwert, Jahre
<i>Gruppe III a:</i>		
Männer	6	5.3
Frauen	4	3.8
Beide Geschl.	10	4.7
<i>Gruppe III b:</i>		
Männer	8	4.9
Frauen	4	7.5
Beide Geschl.	12	5.8
<i>Gruppe III c:</i>		
Männer	6	16.7
Frauen	3	19.3
Beide Geschl.	9	17.6

Tabelle 19.

Kontrollmaterial C: Gruppe III c (krank sowohl vor, als auch nach der Pubertät). Mittelwert (Jahre) der Länge der Krankheits- bzw. gesunden Perioden. Bei mehr als einer gesunden Periode wird mit der zusammengenommenen Länge gerechnet.

	Krankheitsperioden		Gesunde Perioden	
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert
<i>Vor der Pubertät</i>				
Männer	6	6.8	6	7.2
Frauen	3	8.0	3	4.3
Beide Geschl.	9	7.2	9	6.2
<i>Nach der Pubertät</i>				
Männer	6	9.8	1	(7)
Frauen	3	11.3	—	—
Beide Geschl.	9	10.3	1	(7)
<i>Gesamte Beob.-zeit</i>				
Männer	6	16.7	6	8.3
Frauen	3	19.3	3	4.3
Beide Geschl.	9	17.6	9	7.0

Hingegen bildete die Krankheit nach der Pubertät bei 8 Fällen (5 Männer, 3 Frauen) eine das ganze Intervall zwischen diesem Zeitpunkt und die letzte Beobachtung umfassende, kontinuierliche Krankheitsperiode.

Was schliesslich die Ekzemkomponente in Gruppe III betrifft, so ist diese hier im Kontrollmaterial selbstverständlich nicht von so grossem Interesse wie im Ekzemmateriel. Aus Tabelle 17 b ergibt sich, dass nur 5 Patienten (3 Männer, 2 Frauen) in der ganzen Gruppe III während der Beobachtungszeit Ekzem aufgewiesen haben (und zwar isoliert oder in Kombination mit anderen allergischen Affektionen). Das Ekzem verlief bei diesen 5 Fällen nur wie eine Periode und lag niemals zu Beginn der Beobachtungszeit vor.

In Analogie zum Ekzemmateriel wurde schliesslich auch hier eine Untersuchung vorgenommen, wieviele Patienten im Alter von 25 Jahren Zeichen für eine allergische Krankheit aufgewiesen haben bzw. bei wievielen solche gefehlt haben. Das Ergebnis ist aus Tabelle 20 ersichtlich.

Tabelle 20.  
Kontrollmaterial C: Anzahl der im Alter von 25 Jahren  
gesunden bzw. kranken Fälle.

	Anzahl der bis zum bzw. über das Alter v. 25 Jahren beob- achteten Fälle	Gesund im Alter von 25 Jahren		Krank im Alter von 25 Jahren	
		Abs. Anzahl	%	Abs. Anzahl	%
Männer	125	117	93.6 $\pm$ 2.2	8	6.4 $\pm$ 2.2
Frauen	68	62	91.2 $\pm$ 3.4	6	8.8 $\pm$ 3.4
Beide Geschl.	193	179	92.7 $\pm$ 1.9	14	7.3 $\pm$ 1.9

Bis zum oder über das Alter von 25 Jahren hinaus wurden somit 193 Patienten beobachtet (von denen keiner eine allergische Ursprungs Krankheit gehabt hat). Von diesen waren im eben erwähnten Alter, wie ersichtlich etwa 93 % gesund und 7 % krank im Hinblick auf die allergische Krankheit.

Als Abschluss kommt die Frage nach dem Vorkommen schwererer allergischer Affektionen hinzu. Die Frequenz von

für solche Affektionen während der Beobachtungszeit ausgesetzten Fällen im Kontrollmaterial C ergibt sich aus folgender Aufstellung:

Einschl. Fälle m. allerg. Ursprungskrankh.	
Männer .....	6 = 3.3 ± 1.3 %
Frauen .....	3 = 2.6 ± 1.5 %
Beide Geschlechter .....	9 = 3.0 ± 1.0 %

Ausschliessl. Fälle m. allerg. Ursprungskrankh.	
Männer .....	6 = 3.3 ± 1.3 %
Frauen .....	3 = 2.7 ± 1.5 %
Beide Geschlechter .....	9 = 3.1 ± 1.0 %

Studieren wir dann die Fälle, welche bis oder über das 25. Lebensjahr beobachtet wurden, im Hinblick darauf, in welchem Masse sie in diesem Alter die eben erwähnten schwereren Affektionen aufgewiesen haben, so wird folgendes Ergebnis erhalten:

Männer .....	2 = 1.6 ± 1.1 %
Frauen .....	2 = 2.9 ± 2.0 %
Beide Geschlechter .....	4 = 2.1 ± 1.0 %

### 3. Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial.

Vergleichen wir nun zuerst das Ekzem- mit dem Kontrollmaterial im Hinblick auf die Verteilung auf die weiter oben behandelten Hauptgruppen (s. Tabelle 5 und 16), so ergibt sich, dass ein bedeutend grösserer Teil des Kontrollmaterials als des Ekzemmaterials Gruppe I angehört. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ( $51.1 \pm 3.4$  % bzw.  $51.6 \pm 3.4$  %). Auch für jedes Geschlecht für sich ist der Unterschied signifikativ. Es können also mit anderen Worten somit prozentual bedeutend mehr Kontrollpatienten als Ekzempatienten als stabil Gesunde im oben angegebenen Sinne bezeichnet werden.

In Gruppe II finden wir hingegen einen deutlich höheren Prozentsatz des Ekzemmaterials als des Kontrollmaterials. Der Unterschied zwischen dem Ekzem- und Kontrollmaterial

ist signifikativ ( $19.4 \pm 2.4$  % bzw.  $20.1 \pm 2.4$  %). Ebenso verhält es sich für Männer und Frauen für sich. Es ist somit sichergestellt, dass prozentual bedeutend mehr Ekzempatienten als Kontrollpatienten als kontinuierlich Kranke zu bezeichnen sind.

In Gruppe III ist das Ekzemmaterial ebenfalls bedeutend stärker repräsentiert als das Kontrollmaterial. Die Differenz ist auch hier statistisch sichergestellt ( $31.7 \pm 3.3$  % bzw.  $31.6 \pm 3.3$  %). Auch für die männlichen und weiblichen Teilgruppen ist sie signifikativ. Es sind also mit anderen Worten prozentual beträchtlich mehr Ekzempatienten als Kontrollpatienten als instabil Gesunde im oben angegebenen Sinne zu betrachten.

Unter Berücksichtigung der Untergruppen in Gruppe III finden wir in Gruppe III a ebenso ein Überwiegen des Ekzemmaterials über das Kontrollmaterial. Der Unterschied ( $12.7 \pm 2.3$  %) ist statistisch sichergestellt. Ebenso verhält es sich für Männer und Frauen für sich.

Zu Gruppe III b ist ebenfalls ein etwas grösserer Teil des Ekzemmaterials als des Kontrollmaterials zu zählen. Die Differenz ist aber hier zu klein, um eine sichere Aussage zu erlauben ( $3.6 \pm 1.9$  % bzw.  $3.5 \pm 1.9$  %). Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass in einem grösseren Material auch hier ein sichergestellter Unterschied nachgewiesen werden könnte.

In Gruppe III c schliesslich dominiert wieder das Ekzemmaterial deutlich über das Kontrollmaterial. Der Unterschied ist signifikativ ( $15.4 \pm 2.4$  % bzw.  $15.3 \pm 2.4$  %), ebenso auch die Unterschiede innerhalb der männlichen und weiblichen Teilgruppen.

Da im Ekzemmaterial in mehreren Fällen das »ursprüngliche« Ekzem nicht vor der 2-Jahresgrenze ausgeheilt war, sondern auch nach diesem Alter bestand und auf diese Weise unter der Beobachtungszeit registriert wurde, ist es ja möglich, dass diese Fälle die Verteilung des Ekzemmaterials auf die verschiedenen Gruppen stark beeinflusst haben. Um dies zu untersuchen ermittelten wir zuerst, in wievielen Fällen dieses über das Alter von 2 Jahren bestehende »ur-

sprüngliche» Ekzem auf eine solche Weise die Placierung des Patienten beeinflusst hat, dass, falls es nicht registriert worden wäre, der Betreffende zu einer anderen Gruppe gezählt worden wäre. In Gruppe I kommen selbstverständlich keine solchen Fälle vor, in Gruppe II 22 Fälle und in Gruppe III 14 Fälle, von diesen gehören 6 in die Untergruppe III a und 8 in III c. In III b fanden sich ebenso wie in Gruppe I selbstverständlich keine solchen Fälle. Die hier angeführten Fälle würden mit anderen Worten zu anderen Gruppen gezählt worden sein, wenn nicht das »ursprüngliche» Ekzem über das Alter von 2 Jahren vorhanden gewesen wäre. Es kann deswegen von Interesse sein unter Ausschluss des »ursprünglichen» Ekzems eine Umgruppierung vorzunehmen um zu ermitteln, inwieweit es gerade dieser Faktor war, der die Unterschiede in der Verteilung des Ekzemmaterials und des Kontrollmaterials verursacht hat. Die somit zustandegekommene neue Verteilung des Ekzemmaterials erhält folgendes Aussehen:

Gruppe I:	127	Fälle =	$41.8 \pm 2.8$	%	der Gesamtanzahl Fälle (304)				
„ II:	42	„ =	$13.8 \pm 2.0$	%	„	„	„	„	„
„ III:	135	„ =	$44.4 \pm 2.8$	%	„	„	„	„	„
„ a):	46	„ =	$15.1 \pm 2.1$	%	„	„	„	„	„
„ b):	31	„ =	$10.2 \pm 1.7$	%	„	„	„	„	„
„ c):	58	„ =	$19.1 \pm 2.3$	%	„	„	„	„	„

Wie ersichtlich weist diese Verteilung im grossen und ganzen recht grosse Ähnlichkeiten mit der vorher besprochenen auf (vgl. Tabelle 5). Das »ursprüngliche» Ekzem scheint also keinerlei stärkere Verschiebungen bedingt zu haben.

Beim Vergleich mit dem Kontrollmaterial werden die weiler unten angeführten Differenzen erhalten. Die Werte für das Kontrollmaterial stammen teils aus der einen, teils aus der anderen der beiden Abteilungen des Materials, nämlich »einschl.» bzw. »ausschl. Fälle mit allergischer Ursprungs-krankheit», und zwar auf die Weise, dass für Gruppe I der niedrigste und für die übrigen Gruppen die höchsten Werte ausgewählt wurden.

Gruppe I: Differenz:	46.1 ± 3.4 %	(Kontrollmat. > Ekzemmat.)			
"    II:	12.1 ± 2.1 %	(Ekzemmat. > Kontrollmat.)			
"    III:	33.9 ± 3.3 %		"	"	"
a):	11.7 ± 2.3 %		"	"	"
b):	6.1 ± 2.0 %		"	"	"
c):	16.0 ± 2.5 %		"	"	"

Die Unterschiede sind, wie ersichtlich, alle statistisch sichergestellt und weisen im grossen und ganzen recht grosse Ähnlichkeiten mit denen auf, die beim früheren Vergleich erhalten wurden. Es wurde also mit anderen Worten festgestellt, dass die Verschiedenheiten zwischen der Verteilung des Ekzemmaterials und des Kontrollmaterials auf jeden Fall nicht nur durch das »ursprüngliche« Ekzem bedingt werden.

Bei der Beurteilung der verschiedenen Gruppen in ihren Einzelheiten werden wir daran erinnert, dass bei einem Teil der zu Gruppe I gehörenden Ekzempatienten (s. Tabelle 6) während der ersten Jahre der Beobachtungszeit eine allergische Krankheit, aber nur in Form von Ekzem, vorlag, während keiner der zur selben Gruppe gehörenden Kontrollpatienten Symptome für Ekzem oder andere allergische Krankheiten aufgewiesen hat. Der Unterschied hierbei ist aber sehr leicht zu erklären, da die eben erwähnten Ekzeme alle ein direktes Weiterbestehen des »ursprünglichen«, noch nicht ausgeheilten Ekzemes darstellen.

Bezüglich Gruppe II sind die Kontrollpatienten in dieser Gruppe zu wenige um einen mehr ins Einzelne gehenden Vergleich mit den Ekzempatienten zu erlauben.

Was schliesslich Gruppe III betrifft, so kann ein Vergleich im Hinblick auf die Art der allergischen Affektionen ein gewisses Interesse besitzen. Von den in dieser Gruppe vorhandenen Ekzempatienten hatten ungefähr 31 % nur Ekzem (vgl. Tabelle 10). Der entsprechende Wert für die Kontrollpatienten war ungefähr 13 % (vgl. Tabelle 17 b). Der Unterschied zwischen diesen Werten ( $18.4 \pm 7.3$  %) ist statistisch wahrscheinlich. Die Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen kam bei den Ekzempatienten in ungefähr 35 % und bei den Kontrollpatienten in ungefähr 3 %

vor. Die Differenz ist hier statistisch sichergestellt ( $32.0 \pm 5.3 \%$ ). Hier muss nebenbei bemerkt werden, dass der letztgenannte Unterschied nur besagt, dass Ekzem und andere allergische Affektionen überhaupt bei den Kontrollpatienten in Gruppe III in einer kleineren Frequenz als bei den Ekzempatienten in derselben Gruppe vorkamen und somit nicht die Frage nach dem Zusammenhang zwischen ihnen berührt. Schlagen wir nun die Kategorien »nur Ekzem« und »Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen« zusammen, um das Vorkommen von Ekzem überhaupt zu untersuchen, so erhalten wir im Ekzemmaterial einen bedeutend höheren Wert als im Kontrollmaterial. Der Unterschied ( $50.4 \pm 7.8 \%$ ) ist signifikativ. Es kam also Ekzem allein mit statistischer Wahrscheinlichkeit und die Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen sicher häufiger bei den Ekzempatienten in Gruppe III als bei den Kontrollpatienten derselben Gruppe vor. Ferner konnte festgestellt werden, dass Ekzem überhaupt (isoliert oder in Kombination mit anderen allergischen Affektionen) bei den Ekzempatienten in Gruppe III in höherer Frequenz vorhanden war als bei den entsprechenden Kontrollpatienten. Als Folge hiervon wurde selbstverständlich gleichzeitig festgestellt, dass nur andere allergische Affektionen bei den Kontrollpatienten häufiger vorhanden waren als bei den Ekzempatienten.

Im Ekzemmaterial war aber, wie erwähnt, das »ursprüngliche« Ekzem in vielen Fällen nicht vor der 2-Jahresgrenze ausgeheilt, sondern bestand noch nach diesem Alter und wurde somit während der Beobachtungszeit registriert. In der Fortsetzung verlief ja dieses Ekzem in ein oder zwei Perioden. Der erstgenannte Typus besitzt nichts Entsprechendes im Kontrollmaterial, da hier Ekzem niemals zu Beginn der Beobachtungszeit vorlag. Die Ekzempfälle, die zwei Perioden aufwiesen, waren ja zu der Kategorie rezidivierende Ekzempfälle zu zählen. Die Rezidivfälle überhaupt (also einschliesslich der Fälle, bei welchen zu Beginn der Beobachtungszeit kein Ekzem vorhanden war), können in gewissem Ausmasse als mit den Ekzempfällen im Kontrollmaterial äqui-

valent angesehen werden. Es kann nun von Interesse sein zu untersuchen, inwieweit das oben angeführte Überwiegen für Ekzem überhaupt bei Ekzempatienten in Gruppe III, verglichen mit den Kontrollpatienten derselben Gruppe, nur auf dem Vorkommen der über die 2-Jahresgrenze fortbestehenden und in einer Periode verlaufenden »ursprünglichen« Ekzeme (zu diesem Typus fehlt ja der entsprechende im Kontrollmaterial) oder vielleicht auch auf einer höheren Frequenz der Ekzemrezidivfälle bei den Ekzempatienten, verglichen mit den Ekzemfällen unter den Kontrollpatienten, beruht. Die eben erwähnten, in einer Periode verlaufenden Ekzemfälle betragen (vgl. Tabelle 14) 25 % von Gruppe III ( $25.0 \pm 3.8$  %), was somit möglicherweise an und für sich das eben erwähnte Verhalten erklären kann. Vergleichen wir dann die Frequenz der Rezidivfälle im Ekzemmaterial in Gruppe III (41.4 %) (vgl. Tabelle 14) mit der Ekzemfrequenz im Kontrollmaterial derselben Gruppe ( $12.9 \pm 3.2 = 16.1$  %) (Tabelle 17b), so finden wir eine statistisch sichergestellte Differenz ( $25.3 \pm 7.9$  %). Es ist somit bewiesen, dass das früher angeführte Überwiegen für Ekzem überhaupt innerhalb der Kategorie instabil Gesunder im Ekzemmaterial, verglichen mit dem Kontrollmaterial, nicht nur durch das Vorkommen der über die 2-Jahresgrenze bestehenden und in einer Periode verlaufenden »ursprünglichen« Ekzeme sondern auch durch eine höhere Frequenz der Rezidivfälle bei den Ekzempatienten in dieser Gruppe, verglichen mit den Ekzemfällen unter den Kontrollpatienten derselben Gruppe, beruht. Es konnte ja im übrigen a priori als recht wahrscheinlich angesehen werden, dass von den im Hinblick auf die Morbidität im hier angewandten Sinne gleichgestellten Patienten diejenigen mit primärem Ekzem auch im weiteren Verlauf für Ekzem mehr disponiert sind als die übrigen. Da die bei den nun besprochenen Vergleichen innerhalb Gruppe III festgestellten Unterschiede möglicherweise auf Verschiedenheiten der Länge der Beobachtungszeiten bei den Ekzem- und Kontrollpatienten dieser Gruppe beruhen könnten, soll hier hervorgehoben werden, dass in dieser Hinsicht eine sehr gute Übereinstimmung besteht. Die Differenz zwi-



schen den Mittelwerten der Beobachtungszeiten ist somit  $0.96 \pm 0.71$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.94 \pm 0.55$  Jahre.

Auf Grund dessen, dass die Kontrollpatienten innerhalb der verschiedenen Untergruppen der Gruppe III zu wenige sind um einen eingehenderen Vergleich mit den Ekzempatienten im übrigen zu erlauben, müssen wir uns hier darauf beschränken auf die Tabellen 10, 11, 12 (Ekzemmaterial) sowie 17, 18, 19 (Kontrollmaterial) zu verweisen.

Vergleichen wir nun die in den Tabellen 15 und 20 behandelten Verhältnisse bezüglich Gesundheit bzw. Krankheit im Hinblick auf die allergische Krankheit im Alter von 25 Jahren, so hatten wir im Ekzemmaterial in diesem Alter nahezu 39 % Kranke und im Kontrollmaterial etwa 7 % Kranke. Das Verhalten ist ja sehr auffallend und der Unterschied ( $31.5 \pm 4.0$  %) ist statistisch sichergestellt. Dasselbe gilt für die Differenz bezüglich der männlichen und weiblichen Teilgruppe für sich. Es ist somit festgestellt worden, dass von den Ekzempatienten, die bis zum oder über das 25. Lebensjahr beobachtet wurden, in diesem Alter prozentual bedeutend mehrere im Hinblick auf allergische Krankheiten krank waren als von den entsprechenden Kontrollpatienten.

Schliesslich verbleibt es einen Vergleich über das Vorkommen schwererer allergischer Affektionen anzustellen. Die Unterschiede sind hier auch sehr deutlich. Von dem Ekzemmaterial hatten etwa 42 % unter der Beobachtungszeit solche Affektionen gehabt, aber im Kontrollmaterial nur ungefähr 3 % (inkl. bzw. exkl. Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit). Der Unterschied ( $39.1 \pm 3.0$  % bzw.  $39.0 \pm 3.0$  %) ist signifikativ. Auch für jedes Geschlecht für sich sind die Unterschiede statistisch sichergestellt. Betrachten wir die Patienten, die bis zum oder über das 25. Lebensjahr beobachtet wurden, so hatten im Ekzemmaterial 27 %, im Kontrollmaterial aber nur etwa 2 % in diesem Alter solche schwerere Affektionen. Die Differenz ist auch hier signifikativ ( $24.9 \pm 3.4$  %) und dasselbe gilt für jedes Geschlecht für sich. Es wurde also mit anderen Worten festgestellt, dass die Ekzempatienten während der Beobachtungszeit in

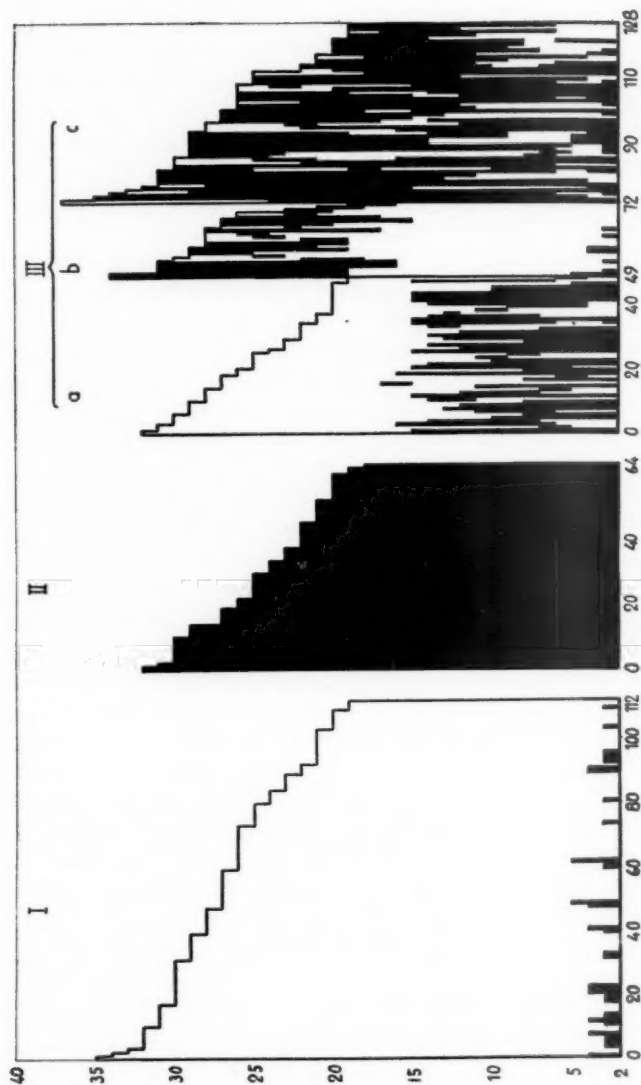


Diagramm 1. Übersicht über Kinder (Knaben und Mädchen) mit Ekzema infantum, unter Berücksichtigung des Vorkommens von allergischen Affektionen nach dem 2. Lebensjahre. I = stabil Gesunde. II = kontinuierlich Kranke, III = instabil Gesunde. a = krank vor der Pubertät, b = krank nach der Pubertät, c = krank sowohl vor als auch nach der Pubertät. Die Krankheitsdauer ist in Jahren angegeben. Die vertikale Achse zeigt die Prozentzahl. Die horizontale Achse zeigt das Alter in Jahren. Die Schraffur gibt die vertikale Richtung des Alters in Jahren an.

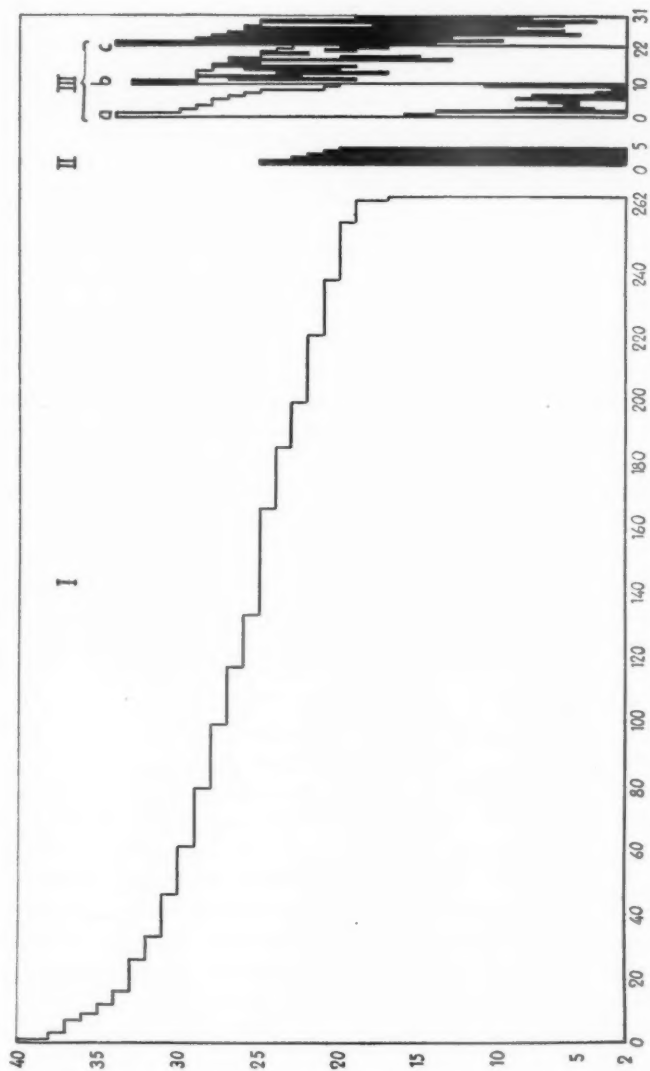


Diagramm 2. Übersicht über Kinder (Knaben und Mädchen) ohne Ekzema infantum, unter Berücksichtigung des Vorkommens von allergischen Affektionen nach dem 2. Lebensjahre. Bezüglich der näheren Erklärungen sei auf Diagramm 1 verwiesen.

a — krank vor der Pubertät, b — krank nach der Pubertät, c — krank sowohl vor als auch nach der Pubertät. Die Krankheits-  
 stadien sind in der Tabelle angegeben. Die Skala gibt in vertikaler Richtung das Alter in Jahren.

wesentlich höherem Grade schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt waren als die Kontrollpatienten, sowie dass von den Ekzempatienten, die bis zum oder über das 25. Lebensjahr beobachtet wurden, in diesem Alter bedeutend mehrere als von den entsprechenden Kontrollpatienten von solchen schwereren Affektionen beschwert wurden.

Fassen wir nun die wichtigeren erhaltenen Ergebnisse zusammen (s. Diagramme auf S. 98—99), so ergibt sich, dass die Ekzempatienten in den Gruppen »kontinuierlich Kranke» und »instabil Gesunde» bedeutend stärker repräsentiert waren als die Kontrollpatienten, während bezüglich der Gruppe »stabil Gesunde» ein entgegengesetztes Verhalten vorlag. Dies bedeutet also, dass im Hinblick auf den allergischen Krankheitskomplex, der der hier angewandten Einteilung zugrunde liegt, die Ekzempatienten nachweisbar beträchtlich schlechter gestellt waren als die Kontrollpatienten. Im Hinblick auf die zur Gruppe »instabil Gesunde» gehörenden Untergruppen »krank vor, aber gesund nach der Pubertät» sowie »krank sowohl vor als auch nach der Pubertät» lag ein sicheres Überwiegen für die Ekzempatienten vor, während bezüglich der Untergruppe »gesund vor, aber krank nach der Pubertät» der Unterschied in diesem Material zu klein war um eine sichere Aussage zu ermöglichen. Hier wurde ferner festgestellt, dass die Ekzempatienten im Alter von 25 Jahren eine bedeutend höhere Morbidität im Hinblick auf allergische Krankheiten aufwiesen als die Kontrollpatienten, was somit unterstreicht, dass die Ekzempatienten auch gegen das reifere Alter hin eine grössere Neigung zu allergischen Affektionen aufweisen als die Kontrollpatienten. Ausserdem wurde festgestellt, dass die Ekzempatienten in wesentlich höherem Grade als die Kontrollpatienten während der Beobachtungszeit, auch im erwachseneren Alter, schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt waren. Ferner soll hervorgehoben werden, dass die hier angeführten Ergebnisse unabhängig davon, ob im Kontrollmaterial Fälle mit allergischen Ursprungs-krankheiten mitgerechnet wurden oder nicht, Gültigkeit besitzen.

Bei der Beurteilung der hier erhaltenen Ergebnisse muss

ein vorher nicht näher behandeltes Moment besprochen werden, nämlich das, dass unser Material, wie erwähnt, nur aus Stadtbewohnern bestand. *Horneck* (1939) will nämlich geltend machen, dass die Frequenz an Personen mit allergischen Symptomen in einer Stadtbevölkerung mehr als doppelt so gross ist wie in einer Landbevölkerung, was nach ihm darauf zurückgeführt werden darf, dass in der Stadt, verglichen mit dem Lande, grössere Sensibilisierungsmöglichkeiten vorhanden sind. Der Begriff »allergische Krankheit« ist aber bei *Horneck* sehr umfassend und schliesst eine Reihe von Erkrankungen ein, deren allergische Pathogenese angezweifelt werden kann, wie z. B. Erbrechen im Säuglingsalter, Herpes, Cholelithiasis u. s. w. Die Angaben von *Horneck* beweisen deswegen nichts. Es liegen überhaupt keine Anhaltspunkte dafür vor, dass die Sensibilisierungsmöglichkeiten in der Stadt grösser sind als auf dem Lande. Wenn trotzdem die Frequenz allergischer Affektionen in einer Stadtbevölkerung etwas höher liegen sollte als in einer Landbevölkerung, was wie gesagt keineswegs bewiesen ist, und somit die von uns angegebenen Feststellungen über die Prognose etwas schlechter ausgefallen sind, als es der Fall gewesen wäre, wenn das Material nur aus einer Landbevölkerung bestanden hätte, so erscheint es doch als wahrscheinlich, dass der Unterschied hierbei sehr klein ist. Gibt man ferner die Prognose für eine Krankheit an, so versteht man ja in der Regel hierunter nicht die Prognose für die Krankheit für eine reine Stadtbevölkerung bzw. reine Landbevölkerung, sondern für eine Mischung beider; im Verhältnis zu dem Ergebnis, das man bei einem Material der letztgenannten Zusammensetzung erhalten würde, dürften unsere Angaben keine grösseren Abweichungen aufweisen. Auf jeden Fall lagen ja bei unserer Untersuchung sehr markante Unterschiede zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial vor, die ja beide aus Stadtbewohnern bestanden, was selbstverständlich noch weiter die Bedeutung der oben genannten Annahme vermindert.

Eine Frage muss aber noch weiter untersucht werden, nämlich inwieweit der Umstand einen Einfluss gehabt haben kann, dass das Ekzemmaterial sowohl aus der Grosstadt

Stockholm als auch der kleineren Stadt Uppsala stammte, während das Kontrollmaterial nur aus der letzteren Stadt geholt wurde. Wäre nämlich die Frequenz allergischer Krankheiten in einer Stadt grösser als auf dem Lande, so würde es nicht als unwahrscheinlich erscheinen, dass hierbei auch ein Unterschied zwischen einer grösseren und einer kleineren Stadt vorliegen würde, da ja die letztere im Hinblick auf das Milieu weniger von Orten auf dem Lande abweichen dürfte als die erstere. Wir haben eine Möglichkeit diese Frage zu untersuchen, nämlich die, im Ekzemmaterial die Prognose für die zur kleineren Stadt gehörenden Fälle mit der für die übrigen, d. h. mit der der Grosstadtfälle, zu vergleichen. Von den im Ekzemmaterial C enthaltenen 304 Personen stammten 60 aus der kleineren Stadt und 244 aus der grösseren. Nehmen wir nun gemäss der festgestellten Prinzipien eine Aufteilung beider Kategorien in die Gruppen stabil Gesunde u. s. w. vor, so erhalten wir folgende Verteilung:

	Stabil Gesunde	Kontinuierlich Kranke	Instabil Gesunde
Material d.			
Kleinstadt:	$23 = 38.3 \pm 6.3 \%$	$14 = 23.3 \pm 5.5 \%$	$23 = 38.3 \pm 6.3 \%$
Material d.			
Grosstadt:	$89 = 36.5 \pm 3.1 \%$	$50 = 20.5 \pm 2.6 \%$	$105 = 43.0 \pm 3.2 \%$

Die Übereinstimmung ist, wie ersichtlich, gut. Dasselbe gilt im Hinblick auf das Vorkommen sog. schwererer allergischer Affektionen. Von dem Kleinstadtmaterial waren nämlich  $24 = 40.0 \%$  solchen ausgesetzt und von dem Grosstadtmaterial  $104 = 42.6 \%$ .

Man könnte denken, dass das hier nachgewiesene Verhalten möglicherweise darauf beruhen könnte, dass das Kleinstadtmaterial von Anfang an bösartigere Ekzempfälle umfasste als das Grosstadtmaterial; deswegen wurde auch ein Vergleich im Hinblick auf den Status bei der 1. Beobachtung angestellt, wobei sich ergab, dass von dem ersteren  $25.0 \%$  und von dem letzteren  $31.6 \%$  der Gruppe universelle Ekzeme angehörten. Ferner waren im Kleinstadtmaterial

33.3 % gegenüber 41.0 % im Grosstadtmateriel zur Gruppe Klinikfälle zu zählen. Es bestehen somit keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass das Kleinstadtmateriel von Anfang an aus ausgedehnteren oder allgemein schwereren Fällen bestanden hat. Schliesslich kann hinzugefügt werden, dass bezüglich der Beobachtungszeit zwischen den beiden Materialgruppen eine gute Übereinstimmung vorliegt.

Wir können somit feststellen, dass falls irgend ein Unterschied zwischen dem Kleinstadtmilieu in Uppsala und dem Grosstadtmilieu in Stockholm im Hinblick auf die allergische Krankheiten hervorrufenden Momente vorliegt, so ist dieser auf jeden Fall so klein, dass er bezüglich der Prognose bei dem hier durchgeführten Vergleich zwischen den beiden Materialgruppen keinen Unterschied hervorrufen konnte. Wir wagen es deswegen auch zu behaupten, dass der Umstand, dass das Ekzemmaterial sowohl aus der kleineren als auch aus der grösseren Stadt stammt, während das Kontrollmaterial nur aus der ersteren genommen wurde, keinerlei Einfluss auf die Ergebnisse gehabt hat, die beim Vergleich zwischen diesen beiden Materialgruppen erhalten wurden.

Die Vergleichbarkeit des Ekzem- und des Kontrollmaterials im übrigen wurde bereits im Kapitel über das Material besprochen, weswegen wir uns darauf beschränken auf dieses Kapitel zu verweisen. Aus dem dort Angeführten und dem eben Gesagten ergibt sich, dass der einzige Faktor, der die hier festgestellten Unterschiede im Hinblick auf die sog. allergische Krankheit zwischen den Ekzem- und den Kontrollpatienten erklären kann, ist, dass die ersteren, aber nicht die letzteren, Ekzema infantum gehabt haben. Die Schlüsse, die aus dem hier durchgeführten Vergleich gezogen werden können, sind also: Ein Kind mit Ekzema infantum besitzt ein viel grösseres und länger bestehen bleibendes Risiko im weiteren Verlauf der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters den hier berührten allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein, als ein Kind, welches nicht ekzematös ist. Ebenso ist die Gefahr im weiteren Verlauf während der hier in Frage kommenden Altersperiode

schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein, für die ersteren grösser als für die letzteren.

Man erhält überhaupt den bestimmten Eindruck, dass für Ekzempkinder die Prognose im grossen und ganzen beträchtlich schlechter ist als man allgemein annimmt. Es darf ja als im höchsten Grade überraschend angesehen werden, dass somit nur etwas über ein Drittel unserer Ekzempatienten als stabil gesund im hier angewandten Sinne bezeichnet werden kann und dass gut ein Fünftel fast jährlich während der Beobachtungszeit allergische Beschwerden gehabt hat. Dasselbe gilt für die hohe Frequenz schwererer allergischer Affektionen. Ferner ist auffallend, dass die Pubertät im Hinblick auf die hohe Morbidität weit in das Erwachsenenalter hinein, nicht den Einfluss auf den Krankheitsverlauf auszuüben scheint, der teilweise angenommen wird. Ein Vergleich mit früheren Untersuchungen lohnt sich hierbei kaum, da diese die Prognose im grossen und ganzen nicht näher beleuchtet haben, sondern mehr spezielle Momente, wie Dauer des Ekzems, Frequenz bestimmter allergischer Affektionen u. s. w. behandelt haben; auch im übrigen haben diese Untersuchungen, wie bereits erwähnt, bezüglich dieser Verhältnisse in vieler Hinsicht schwer zu beurteilende und zum Teil divergierende Ergebnisse hervorgebracht. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit soll auf diese Untersuchungen in einem anderen Zusammenhang zurückgekommen werden.

#### 4. Vergleiche innerhalb des Ekzemmaterials.

##### Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Zwischen den Männern und Frauen im Ekzemmaterial C liegt bezüglich der Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke, instabil Gesunde sowie die Untergruppen der letztgenannten Gruppe (vgl. Tabelle 5) kein deutlicher Unterschied vor.

Betrachten wir Gruppe I näher (Tabelle 6), so finden wir in der weiblichen Teilgruppe einen höheren Prozentwert als in der männlichen im Hinblick auf die, welche während der



ganzen Beobachtungszeit gesund waren und einen niedrigeren Prozentwert im Hinblick auf die, welche während der ersten Beobachtungsjahre Ekzem gehabt haben. Der Unterschied zwischen der männlichen und weiblichen Gruppe ist in diesem Material aber so klein ( $15.1 \pm 8.6 \%$ ), dass er auf einer Zufälligkeit beruhen kann.

In Gruppe II finden wir bezüglich der Art der allergischen Affektionen (vgl. Tabelle 7), dass die Frauen einen höheren Prozentwert im Hinblick auf »nur Ekzem« und »Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen« als die Männer aufweisen. Im Hinblick auf »nur andere allergische Affektionen« lag ein entgegengesetztes Verhalten vor (hier sind keine Frauen repräsentiert). Der Unterschied im Vorkommen von Ekzem überhaupt (»nur Ekzem« + »Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen«) zwischen Frauen und Männern ist statistisch sichergestellt ( $30.8 \pm 7.4 \%$ ), d. h. die Frauen in Gruppe II haben prozentual überhaupt mehr Ekzem als die Männer (und somit die Männer prozentual mehr »nur andere allergische Affektionen«). Bezüglich der beiden Gruppen »nur Ekzem« und »Kombination von Ekzem und anderen allergischen Affektionen« jede für sich, sind die Differenzen zwischen beiden Geschlechtern zu klein um in diesem Material sichere Aussagen zu erlauben.

Betrachten wir nun Tabelle 8, so finden wir sowohl im Hinblick auf die Ekzempfälle, die zu Beginn der Beobachtungszeit vorgelegen haben (zurückgebliebene »ursprüngliche« Ekzeme) und in einer Periode verlaufen sind, als auch im Hinblick auf die Rezidivfälle innerhalb der weiblichen Gruppe höhere Werte, verglichen mit der männlichen Teilgruppe, was im Hinblick auf das oben erwähnte Überwiegen für Ekzem überhaupt bei Frauen, verglichen mit den Männern in Gruppe II, von Interesse sein kann. Die Differenzen sind aber in beiden Fällen zu klein um ausschliessen zu können, dass sie auf einem Zufall beruhen.

Im übrigen finden wir in Tabelle 8 durchgehend für die Frauen höhere Prozentwerte als für die Männer im Hinblick auf das Vorkommen von Ekzem zu Beginn der Beob-

achtungszeit überhaupt, während der ganzen Beobachtungszeit und während zwei Perioden. Bezüglich des letztgenannten Momentes (zwei Perioden) ist der Unterschied zu klein um irgend einen Schluss zu motivieren. Für das Ekzem zu Beginn der Beobachtungszeit überhaupt, ist die Differenz statistisch sichergestellt ( $31.9 \pm 8.6 \%$ ) und im Hinblick auf Ekzem während der ganzen Beobachtungszeit ist sie statistisch wahrscheinlich. Dies bedeutet also, dass in der Gruppe »kontinuierlich Kranke« das »ursprüngliche« Ekzem der Frauen mit einer grösseren Frequenz als bei den Männern über die 2-Jahresgrenze bestanden hat, sowie dass diese Ekzeme mit statistischer Wahrscheinlichkeit häufiger bis zum Ende der Beobachtungszeit gedauert haben. Im Hinblick auf die Länge der Ekzemperioden in Gruppe II (vgl. Tabelle 9) liegen für die Mehrzahl der Kategorien in der weiblichen Teilgruppe höhere Werte vor als in der männlichen. Die Differenzen sind aber so klein, dass sie zufallsbedingt sein können. Schliesslich soll hervorgehoben werden, dass die in Gruppe II festgestellten Differenzen nicht auf Verschiedenheiten im Hinblick auf die Länge der Beobachtungszeiten in dieser Gruppe beruhen können, da die beiden Geschlechter diesbezüglich eine sehr gute Übereinstimmung aufweisen. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Beobachtungszeiten ist somit  $0.3 \pm 1.0$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.51 \pm 0.71$  Jahre.

Prüfen wir Gruppe III näher, und zwar in erster Linie die Verteilung im Hinblick auf die Art der allergischen Affektionen (Tabelle 10), so finden wir eine Reihe von Differenzen zwischen der männlichen und weiblichen Teilgruppe, die aber mit Ausnahme einer einzigen, keinerlei Schlüsse erlauben. Somit ist Gruppe III b überhaupt zu klein um als Grundlage einer statistischen Berechnung zu dienen. Die übrigen Differenzen sind, mit der erwähnten Ausnahme, zu klein um in diesem Material etwas statistisch Sicheres oder Wahrscheinliches aussagen zu können. Die Ausnahme betrifft »nur Ekzem« in Gruppe III c: zu dieser Kategorie sind ungefähr 35 % der zu dieser Untergruppe gehörenden

Männer und etwa 9 % der Frauen zu zählen. Der Unterschied ( $26.2 \pm 10.2$  %) ist statistisch wahrscheinlich. Dies bedeutet gleichzeitig, dass andere allergische Affektionen — allein oder in Kombination mit Ekzem — in Gruppe IIIc mit statistischer Wahrscheinlichkeit öfter bei Frauen als bei Männern vorkamen. Es kann hinzugefügt werden, dass im Hinblick auf »nur Ekzem« sowohl die Fälle, die zu Beginn der Beobachtungszeit vorlagen und in einer Periode verliefen, als auch die, welche zu der Kategorie Rezidivfälle zu zählen sind, in der männlichen Teilgruppe in IIIc mit einer etwas höheren Frequenz als in der weiblichen vorkamen, die Differenzen sind aber in beiden Fällen so klein, dass sie keine sichereren Schlüsse erlauben.

Bezüglich der Krankheitsperioden in Gruppe IIIa und b sowie der Krankheits- und gesunden Perioden in Gruppe IIIc (vgl. Tabellen 11 und 12) liegt eine recht gute Übereinstimmung zwischen der männlichen und weiblichen Teilgruppe vor. Im Hinblick auf das in Tabelle 13 behandelte Problem über die prozentuale Frequenz der Patienten innerhalb der Gruppe IIIc, die die ganze Zeit vor bzw. die ganze Zeit nach der Pubertät krank waren, ist zu sagen, dass die Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Teilgruppe zu klein sind, um sichere Aussagen auf Grund dieses Materials machen zu können.

In Tabelle 14 finden wir eine Reihe von Differenzen, die sich auf den Verlauf der Ekzemkomponente in Gruppe III beziehen. Was Ekzeme betrifft, die von Beginn der Beobachtungszeit an in einer Periode verlaufen sind, kann für Gruppe III ein statistisch wahrscheinlicher Unterschied zwischen beiden Geschlechtern festgestellt werden, indem die Männer hier stärker repräsentiert sind als die Frauen (Differenz:  $18.1 \pm 7.2$  %). Im übrigen kann nichts statistisch Sichergestelltes oder Wahrscheinliches aus der eben erwähnten Tabelle entnommen werden.

Schliesslich soll hier auch erwähnt werden, dass die innerhalb der Gruppe III und in der Untergruppe IIIc festgestellten Differenzen nicht durch Unterschiede in der Länge der Beobachtungszeiten zwischen beiden Geschlechtern er-

klärt werden können. In den beiden genannten Gruppen liegt nämlich diesbezüglich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Männern und Frauen vor. Für die Gruppe III ist die Differenz zwischen den Mittelwerten der Beobachtungszeiten  $1.49 \pm 0.77$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.56 \pm 0.55$  Jahre. Für die Untergruppe III c sind die entsprechenden Unterschiede  $1.68 \pm 1.22$  Jahre und  $0.60 \pm 0.84$  Jahre. Auch in der Gruppe III a liegt dieselbe gute Übereinstimmung vor. In III b haben wir zu wenige Fälle für derartige Berechnungen. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten für die Länge der Beobachtungszeiten ist aber hier nur 0.56 Jahre.

Wir gehen nun auf die Frage über, wie es sich mit der Gesundheit bzw. Krankheit im Alter von 25 Jahren für die ganze männliche Teilgruppe verglichen mit der ganzen weiblichen im Ekzemmaterial verhält, vgl. Tabelle 15. Aus der Tabelle ergibt sich, dass zwischen den Männern und Frauen unseres Materials diesbezüglich eine gute Übereinstimmung vorliegt.

Schliesslich verbleibt es noch einen Vergleich zwischen der männlichen und weiblichen Teilgruppe im Hinblick auf das Vorkommen schwererer allergischer Affektionen anzustellen. Von den Männern waren nahezu 46 % und von den Frauen nahezu 37 % während der Beobachtungszeit derartigen Affektionen ausgesetzt. Der Unterschied ist aber hier so klein ( $9.0 \pm 5.7$  %), dass er auf einer Zufälligkeit beruhen kann. Im Alter von 25 Jahren lagen derartige schwerere Affektionen bei Männern in gut 29 % und bei Frauen in nahezu 24 % vor. Der Unterschied ist auch hier so klein, dass er zufallsbedingt sein kann ( $5.5 \pm 6.4$  %).

Ehe wir auf eine zusammenfassende Beurteilung übergehen, soll folgendes hervorgehoben werden: Aus dem Kapitel über das Material ergibt sich, dass die Bedingungen für die Aufnahme in das Ekzemmaterial für die Knaben und die Mädchen dieselben waren. Es besteht somit kein Anlass anzunehmen, dass ein nicht hierher gehörendes Auswahlmoment hierbei hereingespielt hat. Sehen wir ferner Tabelle 3 an, so finden wir eine sehr gute Übereinstimmung

zwischen den Beobachtungszeiten in den beiden Teilgruppen (Differenz zwischen den Mittelwerten  $0.02 \pm 0.47$  Jahre, Differenz zwischen den Standarddeviationen um die Mittelwerte  $0.17 \pm 0.34$  Jahre). Wir können mit anderen Worten feststellen, dass die männliche und weibliche Teilgruppe in unserem Material als völlig vergleichbar angesehen werden dürfen.

Als schliessliche Beurteilung kann nun gesagt werden, dass im Hinblick auf die hier behandelten Hauptfragen in unserem Material im grossen und ganzen eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Geschlechtern vorliegt. Würde sich ergeben, dass dies auch bei der Prüfung eines grösseren Materials der Fall ist, so würde sich hieraus ergeben, dass Knaben und Mädchen mit Ekzema infantum im weiteren Verlauf während der Kindheit und der ersten Zeit des Erwachsenenalters im Hinblick auf den hier behandelten allergischen Krankheitskomplex ungefähr gleichgestellt sind.

#### Vergleich zwischen Gesichts-Kopf-Ekzemen und universellen Ekzemen.

Es sollen nun einige verschiedene Kategorien des Ekzematerials gemäss der im vorhergehenden Abschnitt angewandten Prinzipien mit einander verglichen werden, wobei wir uns aber doch auf die Hauptmomente beschränken werden, die ja in diesem Zusammenhang das grösste Interesse besitzen. In erster Linie werden die früher näher definierten zwei Gruppen »Gesichts-Kopf-Ekzem« und »universelles Ekzem« mit einander verglichen werden. Die Verteilung im Hinblick auf den Verlauf des allergischen Krankheitskomplexes ergibt sich aus Tabelle 21.

Aus der Tabelle ergibt sich vor allem, dass ein grösserer Teil der Gesichts-Kopf-Ekzeme als der universellen Ekzeme Gruppe I (stabil Gesunde) angehört. Der Unterschied ist für beide Geschlechter zusammen statistisch sichergestellt ( $17.0 \pm 5.6$  %) und für die weibliche Teilgruppe statistisch wahrscheinlich ( $22.5 \pm 8.9$  %). In der männlichen Teil-

Tabelle 21.

**Ekzemmaterial C: Gesichts-Kopf- und universelles Ekzem.**  
**Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke**  
**und instabil Gesunde.**

	Gesichts- und Kopfekzem		Universelles Ekzem	
	Abs. Anz.	% von N	Abs. Anz.	% von N
<i>Männer:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	125		59	
I. Stabil Gesunde	51	40.8 ± 4.4	16	27.1 ± 5.8
II. Kontinuierlich Kranke	24	19.2 ± 3.5	15	25.4 ± 5.7
III. Instabil Gesunde,	50	40.0 ± 4.4	28	47.5 ± 6.5
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	21	16.8 ± 3.3	10	16.9 ± 4.9
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	11	8.8 ± 2.5	2	3.4 ± 2.4
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	18	14.4 ± 3.1	16	27.1 ± 5.8
<i>Frauen:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	87		33	
I. Stabil Gesunde	38	43.7 ± 5.3	7	21.2 ± 7.1
II. Kontinuierlich Kranke	12	13.8 ± 3.7	13	39.4 ± 8.5
III. Instabil Gesunde,	37	42.5 ± 5.3	13	39.4 ± 8.5
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	14	16.1 ± 3.9	4	12.1 ± 5.7
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	5	5.7 ± 2.5	5	15.2 ± 6.2
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	18	20.7 ± 4.3	4	12.1 ± 5.7
<i>Beide Geschlechter:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	212		92	
I. Stabil Gesunde	89	42.0 ± 3.4	23	25.0 ± 4.5
II. Kontinuierlich Kranke	36	17.0 ± 2.6	28	30.4 ± 4.8
III. Instabil Gesunde,	87	41.0 ± 3.4	41	44.6 ± 5.2
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	35	16.5 ± 2.5	14	15.2 ± 3.7
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	16	7.5 ± 1.8	7	7.6 ± 2.8
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	36	17.0 ± 2.6	20	21.7 ± 4.3

gruppe ist die Differenz zu klein um hier etwas statistisch Sichergestelltes oder Wahrscheinliches aussagen zu können.

Für Gruppe II (kontinuierlich Kranke) dominiert hingegen das universelle Ekzem. Der Unterschied ist für die Gesamtgruppen (Männer + Frauen) etwas zu klein um als statistisch wahrscheinlich bezeichnet zu werden ( $13.4 \pm 5.5 \%$ ). Es scheint aber möglich zu sein, dass in einem grösseren Material eine sichergestellte Differenz nachgewiesen werden könnte. In der weiblichen Gruppe ist die Differenz statistisch wahrscheinlich ( $25.6 \pm 9.3 \%$ ), in der männlichen ist sie aber zu klein um irgendwelche Schlüsse zu erlauben.

Im Hinblick auf die Hauptgruppe III (instabil Gesunde) liegen zwischen den beiden Ekzemtypen keine grösseren Differenzen vor. Auch für die Untergruppen dieser Gruppe kann in diesem Material kein statistisch sichergestellter oder wahrscheinlicher Unterschied festgestellt werden, und zwar weder für beide Geschlechter zusammen, noch für jedes Geschlecht für sich.

Es verbleibt nun die Frage nach den schwereren allergischen Affektionen. Die Anzahl der Patienten, die während der Beobachtungszeit solchen Affektionen ausgesetzt war, ergibt sich aus folgendem:

#### Gesichts-Kopf-Ekzem

Männer .....	48 = $38.4 \pm 4.4 \%$
Frauen .....	26 = $29.9 \pm 4.9 \%$
Beide Geschlechter .....	74 = $34.9 \pm 3.3 \%$

#### Universelles Ekzem

Männer .....	36 = $61.0 \pm 6.3 \%$
Frauen .....	18 = $54.5 \pm 8.7 \%$
Beide Geschlechter .....	54 = $58.7 \pm 5.1 \%$

In der Gruppe universelles Ekzem liegen, wie ersichtlich, die Werte durchgehend höher als in der Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem. Zwischen den Gesamtgruppen (Männer + Frauen) ist die Differenz somit signifikativ ( $23.8 \pm 6.1 \%$ ).

Zwischen den männlichen Teilgruppen ist der Unterschied statistisch wahrscheinlich ( $22.6 \pm 7.7$  %). Der Unterschied zwischen den weiblichen Gruppen kann hingegen unter Berücksichtigung der grossen mittleren Fehler keine sichereren Schlüsse erlauben.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so können wir somit feststellen, dass die Kategorie Gesichts-Kopf-Ekzem in der Gruppe stabil Gesunde stärker repräsentiert ist als die Kategorie universelles Ekzem und die letztere somit im Hinblick auf die zusammengeschlagenen Gruppen kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde dominiert. Da ja die beiden letztgenannten Gruppen durch eine höhere Morbidität als die erstgenannte im hier angegebenen Sinne charakterisiert werden, bedeutet dies also, dass die Patienten in unserem Material, die bei der ersten Beobachtung Ekzem aufgewiesen haben, das vorwiegend auf das Gesicht und den Kopf lokalisiert war, im Hinblick auf den allergischen Krankheitskomplex besser gestellt waren als die, deren Ekzem im entsprechenden Zeitpunkt eine grössere, universellere Ausbreitung hatte. Bezüglich der Gruppen kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde für sich, lag in der erstgenannten ein statistisch wahrscheinliches Überwiegen für die universellen Ekzempfälle in der weiblichen Teilgruppe vor, im übrigen waren die Differenzen zu klein um in diesem Material eine bestimmte Beurteilung zuzulassen. Im Hinblick auf die Frage nach schwereren allergischen Affektionen ergab sich, dass die Patienten in der Gruppe Gesichts-Kopf-Ekzem während der Beobachtungszeit in geringerem Grade für solche ausgesetzt waren als die Patienten in der anderen Kategorie.

Wir haben früher die hier vorgenommene Einteilung in Gesichts-Kopf-Ekzem und universelles Ekzem besprochen (vgl. S. 60—61) und festgestellt, dass die erstere Gruppe auf jeden Fall durchschnittlich weniger ausgebreitete Kinderekzeme repräsentiert als die letztere. Im Hinblick auf die Beobachtungszeiten liegt zwischen beiden Gruppen eine sehr gute Übereinstimmung vor, und zwar sowohl im Hinblick auf beide Geschlechter zusammen, als auch für jedes Geschlecht für sich. Die grösste Differenz zwischen den Mittelwerten



für die Beobachtungszeiten ist  $0.67 \pm 0.84$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um die Mittelwerte  $0.61 \pm 0.45$  Jahre. Die Gruppen sind somit aus diesem Gesichtspunkt gut mit einander vergleichbar. Da ja im übrigen keinerlei Fehlerquellen festgestellt werden können, die auf die Ergebnisse eingewirkt haben könnten, muss der Unterschied bezüglich des Verlaufes der allergischen Krankheit auf dem Moment beruhen, das der Einteilung in Gesichts-Kopf-Ekzem und universelles Ekzem zugrundeliegt. Es ergibt sich also, dass Kinder mit weniger ausgebreitetem Ekzem ein kleineres Risiko besitzen im weiteren Verlauf der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters den hier studierten allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein als Kinder mit ausgebreiteterem Ekzem. Ebenso ist das Risiko für die ersteren im weiteren Verlauf während der hier in Frage kommenden Altersperiode schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein, kleiner als für die letzteren.

#### Vergleich zwischen Poliklinikfällen und Klinikfällen.

Es muss ein gewisses Interesse dafür bestehen auch die beiden, weiter vorne näher definierten Gruppen »Poliklinikfälle« und »Klinikfälle« mit einander zu vergleichen. Die Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke u. s. w. ergibt sich aus Tabelle 22.

Nur bezüglich Gruppe II (kontinuierlich Kranke) und dort nur innerhalb der weiblichen Teilgruppe, kann eine deutlichere Differenz festgestellt werden. Hier liegt nämlich ein statistisch wahrscheinliches Überwiegen für die Klinikfälle vor (Unterschied:  $25.0 \pm 8.5$  %). Innerhalb aller übrigen Gruppen sind die Differenzen in diesem Material zu klein um sichere Schlüsse zu erlauben. Betrachten wir indessen Gruppe I (stabil Gesunde), so finden wir durchgehend einen etwas höheren Prozentwert für die Poliklinikfälle verglichen mit den Klinikfällen. In Gruppe II (kontinuierlich Kranke) besteht hingegen das entgegengesetzte Verhalten. In Gruppe

Tabelle 22.

**Ekzemmaterial C: Poliklinikfälle und Klinikfälle. Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde.**

	Poliklinikfälle		Klinikfälle	
	Abs. Anz.	% von N	Abs. Anz.	% von N
<i>Männer:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	104		80	
I. Stabil Gesunde	40	38.5 ± 4.8	27	33.8 ± 5.3
II. Kontinuierlich Kranke	20	19.2 ± 3.9	19	23.8 ± 4.8
III. Instabil Gesunde	44	42.3 ± 4.8	34	42.5 ± 5.5
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	18	17.3 ± 3.7	13	16.3 ± 4.1
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	8	7.7 ± 2.6	5	6.3 ± 2.7
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	18	17.3 ± 3.7	16	20.0 ± 4.5
<i>Frauen:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	80		40	
I. Stabil Gesunde	32	40.0 ± 5.5	13	32.5 ± 7.4
II. Kontinuierlich Kranke	10	12.5 ± 3.7	15	37.5 ± 7.7
III. Instabil Gesunde	38	47.5 ± 5.6	12	30.0 ± 7.2
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	12	15.0 ± 4.0	6	15.0 ± 5.6
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	9	11.3 ± 3.5	1	2.5 ± 2.5
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	17	21.3 ± 4.6	5	12.5 ± 5.2
<i>Beide Geschl.</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	184		120	
I. Stabil Gesunde	72	39.1 ± 3.6	40	33.3 ± 4.3
II. Kontinuierlich Kranke	30	16.3 ± 2.7	34	28.3 ± 4.1
III. Instabil Gesunde	82	44.6 ± 3.7	46	38.3 ± 4.4
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	30	16.3 ± 2.7	19	15.8 ± 3.3
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	17	9.2 ± 2.1	6	5.0 ± 2.0
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	35	19.0 ± 2.9	21	17.5 ± 3.5

III (instabil Gesunde) liegt nicht dieselbe Einheitlichkeit vor (wenn auch die Poliklinikfälle in den Momenten dominieren, wo grössere Verschiedenheiten vorhanden sind). Selbstverständlich kann man aus den hier festgestellten Verhältnissen, mit Ausnahme der Differenz innerhalb der weiblichen Teilgruppe in Gruppe II, keine bestimmten Schlüsse ziehen. Es scheint aber nicht als unwahrscheinlich, dass in einem grösseren Material ein statistisch sicheres Überwiegen für die Poliklinikfälle im Hinblick auf Gruppe I und für die Klinikfälle im Hinblick auf Gruppe II festgestellt werden könnte (Gruppe III ist schwerer zu beurteilen) und dass somit die ersteren im Hinblick auf den Verlauf der allergischen Krankheit günstiger gestellt sein würden als die letzteren. Ein solches Ergebnis würde ja so angesehen werden müssen, dass es dem entspricht, was man erwarten konnte, da, wie bereits hervorgehoben (vgl. S. 61—62), die Gruppe Poliklinikfälle durchschnittlich leichtere Fälle mit kindlichem Ekzem repräsentieren dürfte als die Gruppe Klinikfälle und es a priori als wahrscheinlich erscheint, dass leichtere Ekzeme überhaupt eine bessere Prognose besitzen als schwerere. Wir müssen uns aber hier darauf beschränken festzustellen, dass in unserem Material nur für Gruppe II und dort nur innerhalb der weiblichen Teilgruppe eine deutliche Differenz in Form eines statistisch wahrscheinlichen Überwiegens für die Klinikfälle, nachgewiesen werden konnte. Das letztgenannte darf aber doch so betrachtet werden, dass es im Hinblick darauf, dass Gruppe II die höchste Morbidität im hier angewandten Sinne repräsentiert, bedeutet, dass in der weiblichen Teilgruppe die Patienten, die bei der ersten Beobachtung zu der Kategorie Poliklinikfälle zu zählen waren, im Hinblick auf den allergischen Krankheitskomplex mit statistischer Wahrscheinlichkeit besser gestellt waren als die, welche der Kategorie Klinikfälle angehörten.

Das Vorkommen schwererer allergischer Affektionen während der Beobachtungszeit schliesslich, ergibt sich aus folgender Aufstellung:

## Poliklinikfälle

Männer .....	41 = $39.4 \pm 4.8$ %
Frauen .....	22 = $27.5 \pm 5.0$ %
Beide Geschlechter .....	63 = $34.2 \pm 3.5$ %

## Klinikfälle

Männer .....	43 = $53.8 \pm 5.6$ %
Frauen .....	22 = $55.0 \pm 7.9$ %
Beide Geschlechter .....	65 = $54.2 \pm 4.5$ %

Wie ersichtlich liegt durchgehend ein Überwiegen für die Klinikfälle vor. Der Unterschied für beide Geschlechter zusammen ist signifikativ ( $20.0 \pm 5.7$  %). Für die weiblichen Teilgruppen ist er statistisch wahrscheinlich ( $27.5 \pm 9.3$  %), für die männlichen aber zu klein um etwas Entschiedeneres aussagen zu können. Die Patienten, die der Gruppe Poliklinikfälle angehörten, waren somit während der Beobachtungszeit in geringerem Grade schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt als die Patienten in der Gruppe Klinikfälle.

Im Hinblick auf die Beobachtungszeit liegt eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Kategorien vor, und zwar sowohl im Hinblick auf beide Geschlechter zusammen als auch für jedes Geschlecht für sich. Die grösste Differenz zwischen den Mittelwerten für die Beobachtungszeiten ist  $0.98 \pm 0.55$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.74 \pm 0.32$  Jahre. Es kann ferner hinzugefügt werden, dass ein nicht hierher gehörendes Auswahlmoment, das auf die Ergebnisse einwirken hätte können, nicht nachgewiesen werden kann. Es ergibt sich somit der Schluss, dass Mädchen (und wahrscheinlich auch Knaben) mit leichteren Formen von Ekzema infantum mit statistischer Wahrscheinlichkeit einem geringeren Risiko ausgesetzt sind im weiteren Verlauf während der Kindheit und der ersten Zeit des Erwachsenenalters den hier behandelten allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein, als Mädchen (bzw. Knaben) mit schwereren Formen der eben erwähnten Dermatoze. Ferner ist die Gefahr für Kinder mit leichteren Formen von Ekzema infantum im weiteren Verlauf während

der hier in Frage kommenden Altersperiode schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein geringer, als für Kinder mit schwereren Ekzemformen.

### Vergleich zwischen Fällen mit bzw. ohne Allergie der Eltern.

Um zu ermitteln inwieweit hereditäre Faktoren einen Einfluss auf den Verlauf der allergischen Krankheit ausüben können, wollen wir nun einen Vergleich zwischen den Fällen, deren Eltern einmal (von der Geburt der Eltern bis zur Zeit der Nachuntersuchung, bzw. ihrem Todestag) Symptome für irgend eine der hier behandelten allergischen Affektionen aufgewiesen haben und den Fällen anstellen, deren Eltern keine solche Erkrankungen gehabt haben (vgl. ferner das Kapitel über Heredität). Hierbei wird nicht berücksichtigt, ob eine Allergie nur bei einem Elternteil oder bei beiden vorliegt, weil das Material hierfür zu klein ist. Die Verteilung im Hinblick auf den Verlauf des allergischen Krankheitskomplexes ergibt sich aus Tabelle 23. Bei 8 Fällen fehlten Angaben über die eben erwähnten hereditären Verhältnisse, weswegen diese Fälle hier ausgeschlossen werden.

Die einzige deutlichere Differenz, die hier nachgewiesen werden kann, ist in Gruppe I (stabil Gesunde) vorhanden. Für beide Geschlechter zusammen können wir nämlich ein statistisch wahrscheinliches Überwiegen für die Fälle feststellen, deren Eltern keine allergischen Symptome aufgewiesen haben (Differenz:  $15.1 \pm 5.7$  %). In der männlichen bzw. weiblichen Teilgruppe ist der entsprechende Unterschied zu klein um statistisch etwas Bestimmteres aussagen zu können. In Gruppe II (kontinuierlich Kranke) liegen andererseits die Werte für die eben erwähnten Fälle durchgehend niedriger als für die übrigen, obwohl auch hier, wie erwähnt, die Differenzen zu klein sind. Es scheint aber nicht unwahrscheinlich zu sein, dass ein grösseres Material hierbei sichere Unterschiede aufdecken würde. Gruppe III (instabil Gesunde) ist schwerer zu beurteilen. Wir müssen uns

Tabelle 23.

**Ekzemmaterial C: Fälle mit bzw. ohne Allergie bei den Eltern.**  
**Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke**  
**und instabil Gesunde.**

	Mit Allergie bei den Eltern		Ohne Allergie bei den Eltern	
	Abs. Anz.	% von N	Abs. Anz.	% von N
<i>Männer:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	54		126	
I. Stabil Gesunde	14	25.9 ± 6.0	51	40.5 ± 4.4
II. Kontinuierlich Kranke	15	27.8 ± 6.1	22	17.5 ± 3.4
III. Instabil Gesunde	25	46.3 ± 6.8	53	42.1 ± 4.4
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	6	11.1 ± 4.3	25	19.8 ± 3.6
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	4	7.4 ± 3.6	9	7.1 ± 2.3
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	15	27.8 ± 6.1	19	15.1 ± 3.2
<i>Frauen:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	37		79	
I. Stabil Gesunde	10	27.0 ± 7.3	34	43.0 ± 5.6
II. Kontinuierlich Kranke	11	29.7 ± 7.5	14	17.7 ± 4.3
III. Instabil Gesunde	16	43.2 ± 8.1	31	39.2 ± 5.5
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	4	10.8 ± 5.1	14	17.7 ± 4.3
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	4	10.8 ± 5.1	6	7.6 ± 3.0
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	8	21.6 ± 6.8	11	13.9 ± 3.9
<i>Beide Geschl.</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	91		205	
I. Stabil Gesunde	24	26.4 ± 4.6	85	41.5 ± 3.4
II. Kontinuierlich Kranke	26	28.6 ± 4.7	36	17.6 ± 2.7
III. Instabil Gesunde	41	45.1 ± 5.2	84	41.0 ± 3.4
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	10	11.0 ± 3.3	39	19.0 ± 2.7
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	8	8.8 ± 3.0	15	7.3 ± 1.8
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	23	25.3 ± 4.6	30	14.6 ± 2.5

in der schliesslichen Beurteilung darauf beschränken festzustellen, dass die Fälle, deren Eltern keine allergischen Symptome aufgewiesen haben, im Hinblick auf den Verlauf der allergischen Krankheit mit statistischer Wahrscheinlichkeit besser gestellt waren als die hereditär belasteten Fälle.

Die Frage nach dem Vorkommen schwererer allergischer Affektionen während der Beobachtungszeit wird durch folgende Aufstellung beleuchtet:

Mit Allergie der Eltern

Männer .....	32 = 59.3 ± 6.7 %
Frauen .....	17 = 45.9 ± 8.2 %
Beide Geschlechter .....	49 = 53.8 ± 5.2 %

Ohne Allergie der Eltern

Männer .....	50 = 39.7 ± 4.4 %
Frauen .....	25 = 31.6 ± 5.2 %
Beide Geschlechter .....	75 = 36.6 ± 3.4 %

Wir finden, dass die Werte für die Fälle, deren Eltern allergische Symptome gehabt haben, durchgehend höher als die entsprechenden Werte in der anderen Gruppe liegen. Der Unterschied zwischen den beiden Kategorien ist im Hinblick auf die zusammengenommenen beiden Geschlechter statistisch wahrscheinlich ( $17.2 \pm 6.2$  %). Für die männlichen bzw. weiblichen Teilgruppen für sich sind die Differenzen zu klein, um einer sichereren Behauptung zugrundegelegt werden zu können. Das schliessliche Urteil wird also hier, dass die Fälle, deren Eltern keine allergischen Symptome aufgewiesen haben, mit statistischer Wahrscheinlichkeit während der Beobachtungszeit in geringerem Grade schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt waren als die Fälle, deren Eltern Allergiesymptome aufgewiesen haben.

Bezüglich der Beobachtungszeiten liegt eine gute Übereinstimmung im Hinblick auf die Gesamtgruppen (Männer + Frauen) sowie auf die weiblichen Teilgruppen vor. In den männlichen Teilgruppen ist indessen der Mittelwert für die Beobachtungszeit etwas grösser für die Fälle ohne Allergie

der Eltern, verglichen mit der anderen Kategorie. Der Unterschied ist  $1.63 \pm 0.63$  Jahre und somit statistisch wahrscheinlich. Würde dies irgend einen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben, so würde der Einfluss selbstverständlich in der Richtung einer Verminderung der festgestellten Differenzen zwischen den beiden Kategorien im Hinblick auf Gruppe I, sowie bezüglich der Frequenz schwererer allergischer Affektionen, gewirkt haben, da ja je länger ein Patient beobachtet wird, desto grösser ist für ihn das Risiko, dass Krankheitssymptome und auch schwerere derartige, bei ihm entdeckt werden. Der eben erwähnte Umstand ist somit eher geeignet unsere Schlüsse noch weiter zu sichern. Die Dispersionen um die Mittelwerte der Beobachtungszeiten weisen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Kategorien auf. Die grösste Differenz ist  $0.24 \pm 0.45$  Jahre.

Es ist kaum wahrscheinlich, dass irgend eine der positiven Angaben über Allergie bei den Eltern falsch sein kann, wenn man die sorgfältige Kritik in Betracht zieht, der jede Angabe unterzogen wurde (vgl. weiter unten). Hingegen ist es möglich, dass einige der Eltern, die als nicht allergisch bezeichnet wurden, in Wirklichkeit eine der hier behandelten allergischen Affektionen aufgewiesen haben, dass aber dies aus irgend einem Anlass vergessen wurde, z.B. wenn die Krankheit in der frühesten Kindheit aufgetreten ist. Ausserdem wurde das Prinzip angewandt, dass bei Zweifeln an der Diagnose, der Fall zu der »negativen« Gruppe gezählt wurde, zu welcher somit auch hierdurch einige in Wirklichkeit »positive« Fälle gerechnet worden sein könnten. Das evt. Vorkommen einiger »positiver« Fälle in der »negativen« Gruppe würde indessen nur eine Tendenz dafür bedingen, die Differenzen zwischen den beiden Kategorien auszugleichen. Würden diese Fälle in die »positive« Gruppe überführt, so würden die Differenzen zwischen dieser und der »negativen« Gruppe somit zunehmen. Diese Eventualität trägt mit anderen Worten dazu bei, unsere Schlüsse über die Prognose der allergischen Krankheit zu sichern.

Ein anderer Faktor, welcher eine Rolle spielen kann, ist die Unterschiedlichkeit des Alters der Eltern im Zeitpunkt



der Nachuntersuchung der Patienten bzw. des Todes der Eltern. Indessen stimmen die beiden Kategorien diesbezüglich gut überein. Die Differenz der Mittelwerte für das Alter der Eltern beträgt somit  $1.18 \pm 0.50$  Jahre und die zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.68 \pm 0.29$  Jahre. Da im übrigen keine Fehlerquellen nachzuweisen sind, wagen wir folgende Feststellungen zu machen: Die Kinder mit Ekzema infantum, deren Eltern niemals allergische Symptome in der hier angewandten Bedeutung aufwiesen, besitzen mit statistischer Wahrscheinlichkeit ein geringeres Risiko in der Fortsetzung während der Kindheit und der ersten Zeit des Erwachsenenalters allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein als die Kinder, deren Eltern früher oder später solche Symptome gezeigt haben. Ebenso ist das Risiko der erstgenannten Kinder mit statistischer Wahrscheinlichkeit geringer als das der letztgenannten, während der eben erwähnten Altersperiode schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein.

#### Vergleich zwischen Fällen mit bzw. ohne Ekzem bei den Eltern.

Im Anschluss an die eben besprochene Untersuchung dürfte es von Interesse sein nach den entsprechenden Prinzipien die Fälle, deren Eltern in irgend einem Zeitpunkt (von der Geburt der Eltern bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung oder des Todes der Eltern) Ekzem irgend einer Art aufgewiesen haben, mit denjenigen Fällen zu vergleichen, deren Eltern keine derartige Krankheit gehabt haben. Auch hierbei wird darauf, ob nur der Vater bzw. die Mutter oder beide Eltern die fragliche Affektion aufgewiesen haben, keine Rücksicht genommen. Die Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde geht aus der Tabelle 24 hervor. Die früher erwähnten 8 Fälle, für welche Angaben über die hierbei aktuellen hereditären Verhältnisse nicht zur Verfügung standen, wurden auch hierbei ausgeschlossen.

Tabelle 24.

Ekzemmaterial C: Fälle mit bzw. ohne Ekzem bei den Eltern.  
Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke  
und instabil Gesunde.

	Mit Ekzem bei den Eltern		Ohne Ekzem bei den Eltern	
	Abs. Anz.	% von N	Abs. Anz.	% von N
<i>Männer:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	32		148	
I. Stabil Gesunde	7	21.9 ± 7.3	58	39.2 ± 4.0
II. Kontinuierlich Kranke	11	34.4 ± 8.4	26	17.6 ± 3.1
III. Instabil Gesunde	14	43.8 ± 8.8	64	43.2 ± 4.1
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	4	12.5 ± 5.8	27	18.2 ± 3.2
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	2	6.3 ± 4.3	11	7.4 ± 2.2
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	8	25.0 ± 7.7	26	17.6 ± 3.1
<i>Frauen:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	29		87	
I. Stabil Gesunde	5	17.2 ± 7.0	39	44.8 ± 5.3
II. Kontinuierlich Kranke	9	31.0 ± 8.6	16	18.4 ± 4.2
III. Instabil Gesunde	15	51.7 ± 9.3	32	36.8 ± 5.2
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	4	13.8 ± 6.4	14	16.1 ± 3.9
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	3	10.3 ± 5.6	7	8.0 ± 2.9
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	8	27.6 ± 8.3	11	12.6 ± 3.6
<i>Beide Geschl.</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	61		235	
I. Stabil Gesunde	12	19.7 ± 5.1	97	41.3 ± 3.2
II. Kontinuierlich Kranke	20	32.8 ± 6.0	42	17.9 ± 2.5
III. Instabil Gesunde	29	47.5 ± 6.4	96	40.9 ± 3.2
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	8	13.1 ± 4.3	41	17.4 ± 2.5
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	5	8.2 ± 3.5	18	7.7 ± 1.7
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	16	26.2 ± 5.6	37	15.7 ± 2.4

In Gruppe I (stabil Gesunde) finden wir ein Überwiegen derjenigen Fälle, deren Eltern kein Ekzem aufgewiesen haben. Der Unterschied ist, für beide Geschlechter zusammengekommen, statistisch sichergestellt ( $21.6 \pm 6.0 \%$ ). Auch für die weibliche Teilgruppe ist die Differenz signifikativ. Innerhalb der männlichen Teilgruppe ist die Differenz zu klein um einen sichereren Schluss zu erlauben. In Gruppe II (kontinuierlich Kranke) liegen hingegen die Werte der Fälle, deren Eltern kein Ekzem aufwiesen, ebenso wie bezüglich des Vorkommens von Allergie bei den Eltern, durchgehend niedriger als die der übrigen Fälle, obgleich die Differenzen zu gering sind um eine bestimmtere Beurteilung zu ermöglichen. Es ist indessen nicht unwahrscheinlich, dass in einem grösseren Material statistisch sichergestellte Unterschiede nachgewiesen werden könnten. In Gruppe III (instabil Gesunde) ist es schwerer die Verhältnisse zu überblicken, wenn auch in der Untergruppe III c (krank sowohl vor als auch nach der Pubertät) die Fälle, deren Eltern kein Ekzem aufwiesen, durchgehend unterrepräsentiert zu sein scheinen. Die Differenzen sind jedoch auch hierbei überall zu klein.

Unter Berücksichtigung des sichergestellten Unterschiedes in Gruppe I kann indessen als abschliessende Beurteilung festgestellt werden, dass der Verlauf der sog. allergischen Krankheit bei denjenigen Fällen, deren Eltern kein Ekzem aufgewiesen haben, günstiger war als bei den von dem erwähnten Gesichtspunkt aus hereditär belasteten Fällen.

Bezüglich des Vorkommens schwererer allergischer Affektionen während der Beobachtungszeit wurde folgendes Resultat erhalten:

Mit Ekzem bei den Eltern

Männer	19 = $59.4 \pm 8.7 \%$
Frauen	14 = $48.3 \pm 9.3 \%$
Beide Geschlechter	33 = $54.1 \pm 6.4 \%$

Ohne Ekzem bei den Eltern

Männer	63 = $42.6 \pm 4.1 \%$
Frauen	28 = $32.2 \pm 5.7 \%$
Beide Geschlechter	91 = $38.7 \pm 3.2 \%$

Die Werte liegen, wie ersichtlich, in der Gruppe »mit Ekzem bei den Eltern« durchgehend höher. Die Differenzen zwischen den beiden Kategorien sind jedoch hierbei überall zu gering, um eine sicherere Beurteilung zu erlauben. Es scheint indessen nicht unwahrscheinlich zu sein, dass in einem grösseren Material auch hierbei sichere Unterschiede aufgedeckt werden könnten.

Bezüglich der Beobachtungszeiten herrscht zwischen den beiden Kategorien gute Übereinstimmung. Die grösste Differenz zwischen den Mittelwerten für die Beobachtungszeiten beträgt  $1.01 \pm 0.77$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.10 \pm 0.45$  Jahre. Auch hinsichtlich des Alters der Eltern im Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. des Todes der Eltern liegt eine gute Übereinstimmung vor. Die Differenz zwischen den Mittelwerten beträgt somit  $1.09 \pm 0.49$  Jahre und die zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.61 \pm 0.27$  Jahre. Bezüglich der Frage nach eventuellen Fehlerquellen im übrigen bei diesem Vergleich, sei auf das weiter oben hinsichtlich der Allergie bei den Eltern Angeführte hingewiesen, da man in diesen beiden Fällen selbstverständlich die gleiche Überlegung anstellen kann. Wir können also den Schluss ziehen, dass diejenigen Kinder mit Ekzema infantum, deren Eltern niemals Ekzem aufwiesen, bezüglich des Risikos in der Fortsetzung während der Kindheit oder in der ersten Zeit des Erwachsenenalters allergischen Affektionen ausgesetzt zu sein besser gestellt sind, als die Kinder, deren Eltern früher oder später an Ekzem erkrankten.

#### Vergleich zwischen früh bzw. spät beginnenden Ekzemfällen.

Betrachtet man das Ekzema infantum in Übereinstimmung mit den herrschenden Ansichten als eine allergische Reaktion, so ist es nicht unvorstellbar, dass ein Kind, dessen Ekzem besonders früh beginnt, eine stärkere allergische Disposition aufweist als Kinder mit später beginnendem Ekzem.

Es ist nämlich möglich, dass die Antigenzufuhr in beiden Fällen ungefähr zu gleicher Zeit beginnt, dass aber die erstgenannten Fälle leichter und deswegen auch frühzeitiger reagieren als die letztgenannten. Es dürfte somit von Interesse sein diese beiden Kategorien hinsichtlich des Verlaufs des hier behandelten allergischen Krankheitskomplexes miteinander zu vergleichen. Die Mediane für das Debutalter im Ekzemmaterial B (vgl. S. 57) war 5.1 Monate. Deshalb kann es geeignet sein das Alter von 5 Monaten als Grenze zu setzen, und die Fälle, welche spätestens im 5. Monat begonnen haben als frühe und die übrigen als späte Fälle zu rechnen. Die Verteilung im Hinblick auf den allergischen Krankheitskomplex geht aus Tabelle 25 hervor. 10 Fälle (im Ekzemmaterial C) mussten, da die Angaben über das Alter zu Beginn des Ekzems mangelhaft waren, ausgeschlossen werden.

Aus der Tabelle geht hervor, dass ein grösserer Prozentsatz der spät beginnenden als der frühzeitig beginnenden Fälle der Gruppe I (stabil Gesunde) angehört. Der Unterschied ist für beide Geschlechter zusammengekommen statistisch sichergestellt ( $27.2 \pm 5.4 \%$ ). Auch für jedes Geschlecht für sich sind die Unterschiede signifikativ. Für Gruppe II (kontinuierlich Kranke) hingegen liegt bezüglich beider Geschlechter zusammen ein statistisch wahrscheinliches Überwiegen für die früh beginnenden Fälle vor (Differenz:  $12.1 \pm 4.8 \%$ ). Ebenso verhält es sich in der Hauptgruppe III (instabil Gesunde) (Differenz:  $15.2 \pm 5.7 \%$ ). Im Hinblick auf die männlichen und weiblichen Teilgruppen in Gruppe II und III sowie die Untergruppen der letztgenannten Gruppe, sind die Unterschiede hier zu klein um statistisch über sie etwas auszusagen.

Die schliessliche Beurteilung ist, dass die früh beginnenden Fälle, wie gewissermassen zu erwarten war, im Hinblick auf die sog. allergische Krankheit einen ungünstigeren Verlauf aufgewiesen haben als die spät debutierenden Fälle.

Die Frequenz schwererer allergischer Affektionen während der Beobachtungszeit ergibt sich aus folgender Aufstellung (S. 127).

Tabelle 25.

**Ekzemmaterial C: Fälle mit Beginn des Ekzems vor resp. nach dem Alter von 5 Monaten. Verteilung auf die Gruppen stabil Gesunde, kontinuierlich Kranke und instabil Gesunde.**

	Vor dem 5. Mon.		Nach dem 5. Mon.	
	Abs. Anz.	% von N	Abs. Anz.	% von N
<i>Männer:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	94		85	
I. Stabil Gesunde	23	24.5 ± 4.4	43	50.6 ± 5.4
II. Kontinuierlich Kranke	26	27.7 ± 4.6	13	15.3 ± 3.9
III. Instabil Gesunde	45	47.9 ± 5.2	29	34.1 ± 5.1
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	17	18.1 ± 4.0	11	12.9 ± 3.6
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	5	5.3 ± 2.3	7	8.2 ± 3.0
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	23	24.5 ± 4.4	11	12.9 ± 3.6
<i>Frauen:</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	49		66	
I. Stabil Gesunde	10	20.4 ± 5.8	33	50.0 ± 6.2
II. Kontinuierlich Kranke	14	28.6 ± 6.5	11	16.7 ± 4.6
III. Instabil Gesunde	25	51.0 ± 7.1	22	33.3 ± 5.8
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	10	20.4 ± 5.8	7	10.6 ± 3.8
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	5	10.2 ± 4.3	4	6.1 ± 2.9
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	10	20.4 ± 5.8	11	16.7 ± 4.6
<i>Beide Geschl.</i>				
Gesamtanzahl Fälle = N	143		151	
I. Stabil Gesunde	33	23.1 ± 3.5	76	50.3 ± 4.1
II. Kontinuierlich Kranke	40	28.0 ± 3.8	24	15.9 ± 3.0
III. Instabil Gesunde	70	49.0 ± 4.2	51	33.8 ± 3.8
davon: a) krank vor, aber gesund nach d. Pub.	27	18.9 ± 3.3	18	11.9 ± 2.6
b) gesund vor, aber krank nach d. Pub.	10	7.0 ± 2.1	11	7.3 ± 2.1
c) krank sowohl vor als auch nach d. Pub.	33	23.1 ± 3.5	22	14.6 ± 2.9

**Debut vor dem 5. Monat**

Männer .....	58 = 61.7 ± 5.0 %
Frauen .....	26 = 53.1 ± 7.1 %
Beide Geschlechter .....	84 = 58.7 ± 4.1 %

**Debut nach dem 5. Monat**

Männer .....	26 = 30.6 ± 5.0 %
Frauen .....	17 = 25.8 ± 5.4 %
Beide Geschlechter .....	43 = 28.5 ± 3.7 %

Die Werte für die früh beginnenden Fälle liegen somit durchgehend höher als die entsprechenden Werte für die spät beginnenden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikativ ( $30.2 \pm 5.5$  %). Auch für jedes Geschlecht für sich sind die Differenzen statistisch sichergestellt. Wir können somit feststellen, dass die früh beginnenden Fälle während der Beobachtungszeit in höherem Grade schwereren allergischen Affektionen ausgesetzt waren als die später debutierenden.

Bezüglich der Beobachtungszeiten in den beiden Kategorien liegt der Mittelwert für diese für die spät debutierenden etwas höher als für die früh beginnenden. Der Unterschied ist für beide Geschlechter zusammen  $1.37 \pm 0.45$  Jahre und somit signifikativ. (Für jedes Geschlecht für sich sind die Differenzen kleiner und nicht statistisch sichergestellt oder wahrscheinlich.) Würde dies aber auf die Ergebnisse einen Einfluss gehabt haben, so würde er, analog zu dem, was bereits im Zusammenhang mit der Frage nach der Allergie der Eltern erwähnt wurde, nur in der Richtung gewirkt haben, die festgestellten Differenzen in Gruppe I und die bezüglich der Frequenz schwererer allergischer Affektionen zu vermindern. Ebenso muss es sich im Hinblick auf die Differenz in Gruppe III verhalten. In Gruppe II ist es hingegen möglich, dass die Differenz vergrößert wurde, da eine Verlängerung der Beobachtungszeit ja möglicherweise eine gesunde Periode aufdecken kann, infolge welcher der Patient von Gruppe II in Gruppe III überführt wurde. Die wichtigsten Momente für die Beurteilung der Verschiedenheiten in der Prognose des allergischen Krankheitskomplexes sind

aber hierbei die Differenzen in Gruppe I (bzw. die zusammen-  
geschlagenen Gruppen II und III) sowie der Unterschied im  
Vorkommen schwererer allergischer Affektionen. Im Hinblick  
hierauf kann man somit sagen, dass das Verhalten der Beob-  
achtungszeiten eher die von uns festgestellten Verschieden-  
heiten zwischen beiden Kategorien bezüglich der Prognose  
unterstreicht. Die Dispersionen um die Mittelwerte der Be-  
obachtungszeiten beider Materialgruppen stimmen sehr gut  
überein. Der grösste Unterschied ist  $0.30 \pm 0.45$  Jahre.

Da im übrigen andere Auswahlmomente als gerade das,  
welches der hier angewandten Einteilung zugrundeliegt, näm-  
lich die Frage nach dem ersten Beginn des Ekzems, ausge-  
schlossen werden können, muss gerade dieses die hier fest-  
gestellten Unterschiede bedingen. Wir können also mit an-  
deren Worten schliesslich folgendes behaupten: Kinder mit  
Ekzema infantum, deren Ekzem früh debutierte, haben ein  
grösseres Risiko auch im weiteren Verlauf während der  
Kindheit und der ersten Zeit des Erwachsenenalters aller-  
gischen Affektionen ausgesetzt zu sein als die Ekzempkinder,  
deren Hautaffektion spät auftrat. Ebenso ist das Risiko für  
die ersteren im weiteren Verlauf während derselben Alters-  
periode schwereren allergischen Krankheiten ausgesetzt zu  
sein, grösser als für die letzteren.

#### d. Der Verlauf in Einzelheiten.

##### 1. Ekzemmaterial.

##### Ekzema infantum.

Einleitungsweise soll hervorgehoben werden, dass die zeit-  
lichen Angaben, hier und in der Fortsetzung, nicht nur, wie  
vorher in diesem Kapitel nach dem Alter von 2 Jahren lie-  
gende Zeitpunkte betreffen, sondern auch solche vor dieser  
Grenze. Unter Rezidiv wird hier ebenso wie vorher ein neuer  
Schub nach einem wenigstens 2 Jahre langen beschwerdefreien  
Intervall verstanden (kürzere Intervalle wurden nicht regi-  
striert). Ferner wurde die Bestimmung beibehalten, dass eine  
Affektion, die während der 2 letzten Jahre der Beobachtungs-



zeit ausgeheilt ist, als zu Ende der Beobachtungszeit noch bestehend betrachtet wird. Ausserdem wird hier, wie vorher, mit einem Jahr als kleinste Zeiteinheit für die Dauer der Krankheitsperioden gerechnet.

Wir gehen nun dazu über, den Verlauf des ursprünglichen Ekzems näher zu behandeln, mit anderen Worten denjenigen des Ekzema infantum. Über das Alter bei der Ausheilung dieser Hautaffektion (bzw. für Fälle mit »Rezidiv« bei der Heilung des ersten Ekzemschubes) lagen bei allen 304 Fällen des Ekzemmaterials C Angaben vor. Über die Zuverlässigkeit dieser Angaben siehe weiter unten. Das Alter bei der Ausheilung ergibt sich aus Tabelle 26.

Tabelle 26.

Altersverteilung im Zeitpunkt der Ausheilung des  
Ekzems (bzw. 1. Ekzemschubes).

Alter, Jahre	Knaben	Mädchen	Beide Geschl.
0—1	28	20	48
1—2	73	49	122
2—3	32	20	52
3—4	16	5	21
4—5	5	3	8
5—6	1	—	1
6—7	2	—	2
7—8	2	1	3
8—9	1	1	2
9—10	—	1	1
10—11	—	—	—
11—12	7	2	9
12—13	—	2	2
13—14	4	2	6
14—15	2	2	4
15—16	1	—	1
16—17	—	—	—
über 17	10	12	22
0—∞	184	120	304
1. Quartil	1.2 J.	1.2 J.	1.2 J.
Median	1.9 »	1.8 »	1.9 »
3. Quartil	3.3 »	3.2 »	3.3 »

Aus Tabelle 26 ist ersichtlich, dass die Mediane für das Alter bei der Ausheilung für das gesamte Material bei ungefähr 2 Jahren liegt, was also bedeutet, dass die Heilung in 50 % der Fälle vor und in 50 % nach dieser Altersgrenze eingetroffen ist. Der Wert für das 1. Quartil ist ungefähr  $1\frac{1}{4}$  Jahre und für das 3. Quartil ungefähr  $3\frac{1}{3}$  Jahre, was bedeutet, dass 25 % der Fälle vor dem erstgenannten und 25 % nach dem letztgenannten Alter ausgeheilt sind. Es kann hinzugefügt werden, dass das Ekzem bei 19 Fällen (6.3 %) bei der Nachuntersuchung immer noch vorhanden war (oder während der letzten 2 Jahre ausgeheilt war). Zwischen Knaben und Mädchen herrscht (vgl. Tabelle 26) eine gute Übereinstimmung bezüglich des Alters bei der Ausheilung.

Im Hinblick auf die relativ lange Zeit, die in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem Zeitpunkt für die Ausheilung des Ekzems und demjenigen der Nachuntersuchung vergangen ist, hatte man ja Anlass zu erwarten, dass die zeitlichen Angaben mit grosser Reservation zu nehmen sind. Ich hatte aber die Möglichkeit diese Angaben bei einer Reihe von Fällen zu kontrollieren, nämlich bei 109 Fällen, die im Zusammenhang mit verschiedenen Affektionen innerhalb weniger Jahre nach der Ausheilung des Ekzems in ein Krankenhaus gekommen sind und für die in den Krankengeschichten des Krankenhauses bzw. Poliklinikkarten anamnestische Zeitangaben über das Ekzem vorhanden waren. Diese Angaben zeigten eine gute Übereinstimmung mit den früher erhaltenen Angaben. Führen wir nun bei diesen Fällen entsprechende Berechnungen aus, so beträgt die Mediane nahezu 2 Jahre (1.8 Jahre) und die Quartilwerte ungefähr  $1\frac{1}{4}$  (1.2 Jahre) bzw. ungefähr  $3\frac{1}{4}$  Jahre (3.2 Jahre). Es liegt mit anderen Worten eine sehr gute Übereinstimmung mit den vorher erhaltenen Werten vor. Es besteht deswegen Anlass anzunehmen, dass die für das ganze Material erhaltenen zeitlichen Angaben wenigstens in der Mehrzahl der Fälle im grossen und ganzen mit den tatsächlichen Verhältnissen übereinstimmen.

Im Hinblick auf die zeitlichen Intervalle zwischen dem ersten Beginn des Ekzems (bzw. des 1. Ekzemschubes) und seiner Ausheilung, mit anderen Worten auf die Dauer, so konnte

diese für 294 Fälle (Debutalter von 10 Fällen unbekannt) berechnet werden. Vgl. Tabelle 27.

Tabelle 27.

Dauer des Ekzems (bzw. 1. Ekzemschubes). Verteilung.

Dauer in Jahren	Knaben	Mädchen	Beide Geschl.
0—1	66	53	119
1—2	45	25	70
2—3	25	9	34
3—4	8	3	11
4—5	5	3	8
5—6	1	—	1
6—7	2	—	2
7—8	2	2	4
8—9	1	—	1
9—10	—	—	—
10—11	—	—	—
11—12	7	2	9
12—13	—	2	2
13—14	4	2	6
14—15	2	2	4
15—16	1	—	1
16—17	—	—	—
über 17	10	12	22
0—∞	179	115	294
1. Quartil	0.7 J.	0.5 J.	0.6 J.
Median	1.5 »	1.2 »	1.4 »
3. Quartil	2.9 »	2.9 »	2.9 »

Der Medianwert für beide Geschlechter zusammen liegt wie ersichtlich bei ungefähr  $1\frac{1}{2}$  Jahren, d.h. bei 50 % der Fälle hat das Ekzem weniger und bei 50 % mehr als diese Zeit bestanden. Der Wert für das 1. Quartil ist etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr und für das 3. Quartil etwa 3 Jahre, was also bedeutet, dass 25 % der Ekzeme eine kürzere Dauer als die erstgenannte Zeit und 25 % eine längere als die letztgenannte aufgewiesen haben. Die vorher erwähnten 19 Fälle, bei welchen das Ekzem zur Zeit der letzten Beobachtung noch immer bestanden hat, sind auch in den hier behandelten 294 Fällen enthalten. Hier liegt wie ersichtlich ebenfalls eine recht gute Übereinstimmung zwischen beiden Geschlechtern vor.

Ein Umstand soll schliesslich besprochen werden. In dieser Arbeit wurde, wie erwähnt, das Prinzip angewandt, dass ekzempfreie Perioden von weniger als 2 Jahre Dauer nicht registriert wurden. Es ist nun selbstverständlich möglich, dass eine Reihe derartiger Fälle mit solchen kurzen gesunden Perioden unter den eben besprochenen Ekzemfällen verborgen ist. Es kann somit diskutiert werden, inwieweit nicht die Angaben über das Alter bei der Ausheilung bzw. für die Dauer des Ekzems irreführend oder mit anderen Worten zu hoch sind. Die Bestimmung, ein Jahr als kleinste Zeiteinheit für die Dauer der Krankheitsperioden zu setzen, kann in derselben Richtung gewirkt haben. Die oben erwähnten 109 Fälle, welche verschiedene Krankenhäuser wenige Jahre nach Ausheilung des Ekzems aufgesucht haben, können indessen in gewissem Grade diese Frage beleuchten. Es besteht ja kaum ein Anlass anzunehmen, dass die oben erwähnten und in dieser Arbeit angewandten Prinzipien auch in den betreffenden Krankenhäusern angewandt wurden. Die Ergebnisse, die auf Grund dieser Angaben erhalten wurden, stimmten indessen, wie erwähnt, mit den hier erhaltenen Werten gut überein. Es scheint deswegen wahrscheinlich zu sein, dass das oben angeführte Vorgehen wenigstens nicht in höherem Grade unsere Ergebnisse beeinflusst hat. Die eben erwähnte Bestimmung über die Fälle, die erst während der 2 letzten Jahre der Beobachtungszeit ausgeheilt sind, kann auf jeden Fall nicht auf die Median- und Quartilwerte des Ausheilungsalters oder der Dauer eingewirkt haben, da hier auch die wirklichen Werte in den beiden Zeitberechnungen das 3. Quartil überschritten haben.

In vielen Fällen kamen später Ekzemrezidive im hier angewandten Sinne vor. Dass die Ekzemneigung in mehreren Fällen nicht mit der Ausheilung des ersten Ekzemschubes aufgehört hat, ist somit klar. Vgl. ferner weiter unten bezüglich Ekzemrezidiv. Hier soll nur bemerkt werden, dass einschliesslich dieser Rezidive die Patienten in 66 Fällen, d.h. 21.7 %, oder mehr als ein Fünftel des ganzen Ekzemmateri als, zur Zeit der letzten Beobachtung (bzw. während der letzten 2 Jahre der Beobachtungszeit) Ekzem aufgewiesen haben.

### Prurigo Besnier.

Im Zusammenhang mit der Frage nach dem Verlauf des Ekzema infantum ist es selbstverständlich von grossem Interesse zu untersuchen, in einem wie grossen Ausmasse das Ekzem bzw. das Ekzemrezidiv den Charakter von Prurigo Besnier angenommen hat, da ja die Mehrzahl der chronischer verlaufenden Ekzemformen nach einer sehr verbreiteten Ansicht gerade in dieser Dermatose bestehen. In dieser Arbeit wurde die Forderung aufgestellt, dass ein Ekzem, das als Prurigo Besnier angesprochen werden soll, die klassische Lokalisation in den Beugefalten sowie ausgesprochenes Jucken aufweisen muss. Diese Bestimmung kann selbstverständlich diskutiert werden. So kann eingewandt werden, dass die hier angeführten Symptome auch bei »gewöhnlichem Ekzem« vorkommen können. Es müssen auch nicht alle Fälle mit Prurigo Besnier eine Lokalisation in den Beugefalten aufweisen. Es ist somit klar, dass unter den Fällen, die hier als Prurigo Besnier registriert wurden, auch einige Fälle mit »gewöhnlichem Ekzem« vorhanden sein können bzw. umgekehrt. Es dürfte sich indessen in diesem Falle nur um eine geringe Anzahl handeln, da die oben angeführten Abgrenzungsbestimmungen in der Mehrzahl der Fälle als zufriedenstellend angesehen werden können und oft komplettierende Angaben erhalten wurden, welche die Unterscheidung erleichtert haben. Im übrigen kann hinzugefügt werden, dass von den auf diese Weise abgegrenzten 55 Fällen mit Prurigo Besnier die meisten, nämlich 42, oder gut 76 %, in einem Krankenhaus diagnostiziert wurden (Kontrolle in den Krankengeschichten bzw. Poliklinikakten) oder bei der von mir vorgenommenen Untersuchung. Nur bei 13 Fällen lagen allein anamnestische Angaben vor.

Wie bereits angeführt, wurde Prurigo Besnier bei 55 Fällen, d.h. in 18.1 % oder nahezu einem Fünftel des ganzen Ekzemmaterials C festgestellt. Im Hinblick auf jedes Geschlecht für sich lag diese Dermatose bei Männern in 34 Fällen, d.h. 18.5 % und bei Frauen in 21 Fällen, d.h. 17.5 % vor. Zwischen beiden Geschlechtern bestand also hier eine gute Übereinstimmung.

Bei 33 dieser 55 Fälle (60 %) lag ein kontinuierlicher Ver-

lauf (evt. mit freien Intervallen, kürzer als 2 Jahre) vom Ausbruch des Ekzema infantum bis zur Ausheilung des Prurigo Besnier bzw. bis zur Nachuntersuchung vor. Die verbleibenden 22 Fälle wiesen verschieden lange freie Intervalle (von 2 bis 19 Jahre) in variierenden Zeitpunkten auf. Das früheste Intervall begann bereits im Alter von 2 Jahren, das späteste im Alter von 16 Jahren. Aus den wenigen Fällen, die hier vorliegen, kann keine bestimmte Tendenz herausgelesen werden. Bei keinem Fall kam mehr als ein Intervall (von wenigstens 2 Jahren) vor.

Über die Zeit, in welcher die Dermatoze begann ihren typischen Charakter anzunehmen, konnten nur bei 19 Fällen einigermaßen exakte Angaben erhalten werden. Innerhalb der zeitlichen Periode 3—5 Jahre wurde somit bei 10 Fällen angegeben, dass sie den Typus der Beugefaltenlokalisation angenommen haben, in der Periode 6—8 Jahre war dies bei 3, 9—11 Jahre bei 2 und 12—14 Jahre bei 3 Patienten der Fall. Über den verbleibenden Patienten, welcher im übrigen das längste beschwerdefreie Intervall aufwies — vom 3. bis zum 22. Lebensjahre —, wurde die Angabe erhalten, dass das Ekzem den charakteristischen Typus mit der Wiedererkrankung, d.h. im Alter von 22 Jahren, angenommen hat. Sonst traf die Veränderung der Dermatoze bei 8 Fällen ebenfalls im Zusammenhang mit einer solchen Wiedererkrankung nach einem beschwerdefreien Intervall ein, bei den verbleibenden 10 Fällen aber unabhängig von der Zeit für das Intervall bzw. während des vorhandenen kontinuierlichen Ekzemverlaufes.

Bezüglich des Alters bei der Ausheilung bestand die Dermatoze bei 31 Fällen (= 56.4 %) zur Zeit der Nachuntersuchung. Das niedrigste Alter in diesem Zeitpunkt war 19 Jahre und das höchste 31 Jahre. Von den verbleibenden 24 Fällen heilte die Dermatoze bei der Majorität der Fälle (13 Fälle) zwischen 12 und 16 Jahren aus. Das niedrigste Alter bei der Heilung war 5 Jahre (2 Fälle).

Bei den 33 Fällen, die einen kontinuierlichen Verlauf aufgewiesen haben, bestand die Dermatoze bei 16 (= 48.5 %) am Ende der Beobachtungszeit. Von den verbleibenden hatten die meisten (13 Fälle) eine Ausheilung im Alter von 11—19 Jahren

aufgewiesen. Das niedrigste Ausheilungsalter war 5 Jahre. Nach den Zahlen zu beurteilen, erscheint es im Hinblick auf die weiter oben über das Alter bei der Ausheilung des Ekzema infantum bzw. bei »Rezidivfällen« des ersten Schubes gemachten Angaben, als wahrscheinlich, dass die Ekzempfälle, die spät ausheilten oder zur Zeit der letzten Beobachtung noch bestanden haben, zum grossen Teil gerade aus den eben erwähnten 33 Prurigo Besnier-Fällen bestanden. Die verbleibenden Besnier-Fälle waren ja »Rezidivfälle« und man hat zu der Annahme keinen grösseren Anlass, dass die ersten Ekzemschübe bei diesen überwiegend zu der spät ausgeheilten Kategorie gehören sollen. Bei näherer Prüfung der eben erwähnten Angaben über das Alter bei der Ausheilung ergibt sich nun auch, dass alle diese 33 Fälle mit Prurigo Besnier der Gruppe angehören, deren Hautaffektion über das 3. Quartil, d.h. über 3.3 Jahre bestanden hatte. Von der gesamten Anzahl von Fällen in dieser »späten« Kategorie (76 Fälle) machen die eben erwähnten 33 Fälle 43.4 % aus. Setzen wir die Grenze höher, bei 10 Jahren, so finden wir, dass von den über diese Grenze bestehen gebliebenen 44 Ekzemen 29, d.h. 65.9 % solche Besnier-Fälle darstellen. Über 16 Jahre schliesslich verbleiben insgesamt 22 Fälle, von denen 19, d.h. 86.4 % der eben erwähnten Art angehören. Es scheint also hier eine mit der Erhöhung der Altersgrenze steigende Repräsentation an Besnier-Fällen vorzuliegen. Um nun zu ermitteln inwieweit dies auf einem Zufall beruht oder diese Fälle wirklich unter den Ekzemen mit einem mehr in die Länge gezogenen Verlauf häufiger vorkommen, verglichen mit den etwas kürzer vorhandenen, stellen wir folgende Berechnung an: Die Ekzempfälle, die noch nach dem 3. Quartil bestanden, nämlich nach 3.3 Jahren, aber vor dem 16. Lebensjahre ausgeheilt sind, betreffen  $76 - 22 = 54$  Fälle. Von diesen waren  $33 - 19 = 14$ , d.h. 25.9 % Besnier-Fälle von der hier behandelten Art. Vergleichen wir diesen Prozentwert mit dem entsprechenden Wert in der über das 16. Lebensjahr noch mit Ekzem behafteten Gruppe, nämlich 86.4 %, so finden wir einen statistisch sichergestellten Unterschied (Differenz  $60.5 \pm 9.4$  %), d.h. die Besnier-Fälle sind in der letzteren Gruppe stärker vertreten als in

der ersteren. Wir können somit feststellen, dass teils die länger bestehenden ursprünglichen Ekzeme zu einem grossen Teil aus kontinuierlich verlaufenden Prurigo Besnier-Fällen bestehen und teils, dass dieses Verhalten bei den mehr in die Länge gezogenen Ekzemplfällen ausgesprochener ist als bei denen mit etwas kürzerer Dauer.

Eine Frage, der selbstverständlich grosses Interesse zukommt, ist, inwieweit man von vorneherein Anhaltspunkte dafür besitzt ob ein kindliches Ekzem später den Typus des Prurigo Besnier annehmen wird oder nicht. Wie bereits hervorgehoben, besteht im grossen und ganzen die allgemeine Auffassung, dass man im früheren Kindesalter aus dem Typus des Ekzems keinerlei sichere Schlüsse hierüber ziehen kann. Wir berechneten, um diese Frage eventuell beleuchten zu können, die Verteilung der Fälle, bei welchen das Ekzem bzw. das Ekzemrezidiv den Besnier-Typus angenommen hat, und zwar innerhalb der bereits definierten Gruppenpaare »universelles Ekzem« — »Gesichts-Kopf-Ekzem«, »Klinikfälle« — »Poliklinikfälle«, »Allergie bei den Eltern« — »keine Allergie bei den Eltern«, »Ekzem bei den Eltern« — »kein Ekzem bei den Eltern« sowie schliesslich »Beginn vor dem 5. Lebensmonat« — »Beginn nach dem 5. Lebensmonat«. Das Ergebnis ist aus der folgenden Aufstellung ersichtlich (die Prozentwerte sind von der Gesamtanzahl der Patienten in jeder Gruppe berechnet worden):

Univ.Ekz.: . . . . .	33 = 35.9 ± 5.0 %
Gesichts-Kopf-Ekz.: . . . . .	22 = 10.4 ± 2.1 %
Klinikfälle: . . . . .	31 = 25.8 ± 4.0 %
Pol.-klin.-fälle: . . . . .	24 = 13.0 ± 2.5 %
Allergie b. d. Eltern: . . . . .	18 = 19.8 ± 4.2 %
Keine All. b. d. Eltern: . . . . .	36 = 17.6 ± 2.7 %
Ekz. b. d. Eltern: . . . . .	14 = 23.0 ± 5.4 %
Kein Ekz. b. d. Eltern: . . . . .	40 = 17.0 ± 2.5 %
Beginn vor d. 5. Lebensmon.: . .	37 = 25.9 ± 3.7 %
» nach » 5. » . . . . .	18 = 11.9 ± 2.6 %

Wie ersichtlich liegt zahlenmässig eine stärkere Repräsentation der Besnier-Fälle in den Gruppen »universelles Ekzem«.



»Klinikfälle«, »Allergie bzw. Ekzem bei den Eltern« sowie »Beginn vor dem 5. Lebensmonat«, verglichen mit den Gruppen »Gesichts-Kopf-Ekzem«, »Poliklinikfälle«, »keine Allergie bzw. kein Ekzem bei den Eltern« und »Beginn nach dem 5. Lebensmonat« vor. Die Differenzen zwischen den Gruppen »universelles Ekzem« und »Gesichts-Kopf-Ekzem« sowie zwischen »Beginn vor dem 5. Lebensmonat« und »Beginn nach dem 5. Lebensmonat« sind statistisch sichergestellt ( $25.5 \pm 5.4\%$  bzw.  $14.0 \pm 4.5\%$ ). Zwischen »Klinikfällen« und »Poliklinikfällen« ist die Differenz statistisch wahrscheinlich ( $12.8 \pm 4.7\%$ ). Die übrigen Unterschiede sind zu klein um irgendwelche Schlüsse erlauben zu können.

Die hier angewandte Gruppeneinteilung wurde ja bereits vorher besprochen; da die Überlegungen, die im Zusammenhang damit angeführt wurden, auch hier zutreffen, sei auf das bereits Angeführte verwiesen. Bezüglich der Beobachtungszeiten, die selbstverständlich auch hier von Bedeutung sind, lag ja für die Gesamtgruppen (Männer + Frauen) innerhalb der verschiedenen Gruppenpaare eine gute Übereinstimmung vor, abgesehen von dem Gruppenpaar »Beginn vor dem 5. Monat« und »Beginn nach dem 5. Monat«. Dort wies nämlich, wie bereits erwähnt, die letztere Gruppe einen etwas höheren Mittelwert für die Beobachtungszeit auf als die erstere. Da ja selbstverständlich die Möglichkeit für die Entdeckung des Prurigo Besnier-Charakters bei einer längeren Beobachtungszeit grösser ist als bei einer kürzeren, würde das letzterwähnte Verhalten, wenn es einen Einfluss gehabt hat, nur in der Richtung gewirkt haben, dass es die festgestellte Differenz zwischen den beiden Gruppen verringert haben würde (vgl. auch weiter oben). Der erwähnte Umstand ist somit am ehesten geeignet unser Ergebnis noch mehr zu sichern. In diesem Zusammenhang soll noch ein weiterer Punkt hervorgehoben werden. Wie bereits angeführt, ist es selbstverständlich möglich, dass unter den hier registrierten Prurigo Besnier-Fällen sich auch einige Fälle mit »gewöhnlichem Ekzem« befinden können bzw. umgekehrt. Dieser Umstand kann aber nur geeignet sein eine gleichmässige Verteilung innerhalb der oben angeführten Gruppenpaare zu bewirken und kann somit

nur so betrachtet werden, dass er das erhaltene Ergebnis bestärkt. Wir können also folgende Schlüsse ziehen: Das Risiko für Kinder mit Ekzema infantum während der Kindheit und der ersten Zeit des Erwachsenenalters von Prurigo Besnier betroffen zu werden, bzw. dass das Ekzem den Charakter dieser Dermatose annehmen wird, ist grösser bei ausgebreiteterem Ekzem als bei weniger ausgebreitetem, grösser bei früh debutierendem als bei spät beginnendem Ekzem, sowie mit statistischer Wahrscheinlichkeit auch grösser bei allgemein schwererem Ekzem als bei allgemein leichterem.

#### Ekzemrezidiv.

In vielen Fällen traten, wie bereits erwähnt, in unserem Ekzemmaterial sog. Ekzemrezidive auf, worunter ja in dieser Arbeit neue Ekzemschübe nach einem wenigstens 2 Jahre langen beschwerdefreien Intervall verstanden werden. Bei keinem Fall kam mehr als ein solches Rezidiv vor. Die Ekzemiagnose wurde bei diesen Rezidiven ebenso wie für das ursprüngliche Ekzem mit der Forderung gestellt, dass die Dermatose Papeln und Bläschen sowie Juckreiz aufgewiesen haben muss. Ferner wurde das Prinzip angewandt, dass bei Zweifeln an der Diagnose der Fall nicht als Ekzem gerechnet wurde. Im Hinblick auf dieses Vorgehen und da ferner leichtere, zeitlich weiter zurückliegende Ekzemrezidive vergessen worden sein können, ist es selbstverständlich möglich, dass unter den Fällen, die hier als nicht rezidivierende angesprochen wurden, sich einige in Wirklichkeit rezidivierende Fälle verbergen können. Hingegen dürfte man davon ausgehen können, dass die hier registrierten Ekzemrezidive wirklich Ekzeme sind. Im übrigen kann hinzugefügt werden, dass die Mehrzahl derselben, nämlich etwa 75 % in einem Krankenhaus diagnostiziert worden sind (kontrolliert in den Krankengeschichten bzw. Poliklinikkarten) oder bei der von mir vorgenommenen Untersuchung.

Von allen Fällen im Ekzemmaterial C waren 73, d.h. 24.0 % »Rezidivfälle«. In der männlichen Teilgruppe war der entsprechende Wert 23.3 %, in der weiblichen 25.0 %. Es liegt

somit hier zwischen beiden Geschlechtern eine gute Übereinstimmung vor. Von den 73 Rezidivfällen waren 22 (= 30.1 %) vom Typus der Prurigo Besnier — vgl. weiter oben.

Das Debutalter für den 2. Ekzemschub variierte zwischen einem Minimum vom 3. Lebensjahr bis zu einem Maximum im 28. Lebensjahr. Die Mediane liegt bei ungefähr 15 Jahren (15.1 Jahre), das 1. Quartil beträgt etwa  $9\frac{1}{2}$  Jahre (9.4 Jahre) und das 3. Quartil etwa 19 Jahre (19.1 Jahre). Das beschwerdefreie Intervall zwischen dem Ende des ursprünglichen Ekzems und dem Beginn des 2. Ekzemschubes wies ebenfalls variierende Werte auf, und zwar von minimal 2 Jahren bis maximal 24 Jahren. Die Mediane ist ungefähr 9 Jahre (8.9 Jahre), das 1. Quartil nahezu 4 Jahre (3.8 Jahre) und das 3. Quartil etwa  $15\frac{3}{4}$  Jahre (15.7 Jahre). Der zweite Ekzemschub war bei 47 Fällen (= 64.4 %) am Ende der Beobachtungszeit noch immer nicht ausgeheilt. Das niedrigste Alter am Ende der Beobachtungszeit war 19 Jahre und das höchste 30 Jahre. Von den verbleibenden 26 Fällen waren 9 vor dem Alter von 10 Jahren ausgeheilt und weitere 10 vor dem 20. Lebensjahr. Das höchste Alter bei der Ausheilung dieser Fälle war 28 Jahre. Über die Dauer des Ekzemrezidivs können selbstverständlich bei der Mehrzahl der Fälle keine exakten Angaben gemacht werden, und zwar im Hinblick auf die eben erwähnte Tatsache, dass ein so grosser Teil der Rezidive noch am Ende der Beobachtungszeit vorhanden war. Beschränken wir uns aber auf die während der Beobachtungszeit registrierten Zeiten für die Dauer und teilen wir diese in Perioden von 5 Jahren ein, so ergibt sich, dass bei 39 Fällen das Rezidiv 1—5 Jahre dauerte, bei 20 Fällen 6—10 Jahre, bei 9 Fällen 11—15 Jahre, bei 4 Fällen 16—20 Jahre, bei keinem Fall 21—25 Jahre und schliesslich bei einem Fall 26—30 Jahre. Die kürzeste festgestellte Zeit war 1 Jahr und die längste 30 Jahre.

Betrachten wir nun den Typus der Rezidive, so finden wir, wie erwähnt, dass 22 (= 30.1 %) aus Prurigo Besnier-Fällen bestanden. Die übrigen Fälle waren von variierender Art, doch vorherrschend Handekzeme, und zwar fanden sich 21 solche Fälle, d.h. 28.8 %. Das Debutalter für diese Hand-

ekzeme besitzt ein gewisses Interesse. Somit beträgt die Mediane hier etwa  $17 \frac{1}{4}$  Jahre (17.2 Jahre), das 1. Quartil gut  $13 \frac{1}{2}$  Jahre (13.6 Jahre) und das 3. Quartil nahezu  $19 \frac{1}{2}$  Jahre (19.4 Jahre). Im Hinblick auf das relativ hohe Debutalter erschien es nicht als unwahrscheinlich, dass ein Teil der Fälle als sog. Berufsekzeme zu charakterisieren sind. Es ergab sich nun auch, dass 8 (etwa 75 %) von den Fällen, die später als die Mediane (17.2 Jahre) wiedererkrankten, angaben, dass sie ihr Ekzem eine kurze Zeit nach Beginn ihrer Erwerbsarbeit erhalten haben. Es ist somit wahrscheinlich, dass es sich hier um eine aus früheren Jahren bestehen gebliebene latente Neigung zu Ekzem handelt, welche durch das Irritationsmoment, das die Erwerbsarbeit bedingt, aktiviert wurde. An zweiter Stelle nach den Handekzemen kommen Gesichtsekzeme, die bei 13 Fällen vorhanden waren (= 17.8 %). Bei den übrigen 17 Fällen waren die Ekzemrezidive von variierender Art (z.B. auf einen Arm, ein Bein, den Hals lokalisiert oder es handelte sich um verstreute Herde hier und dort, universelles Ekzem u. s. w.).

Untersuchen wir nun, ob von vorneherein Anhaltspunkte dafür vorliegen, ob ein Patient mit Ekzema infantum ein Ekzemrezidiv im hier angewandten Sinne später bekommen wird und berechnen wir da, ebenso wie bei dem Prurigo Besnier die Verteilung der Rezidivfälle innerhalb der verschiedenen Gruppenpaare »universelles Ekzem« — »Gesichts-Kopf-Ekzem« u. s. w., so erhalten wir folgendes Ergebnis (Prozentwerte auch hier für die Gesamtanzahl Patienten innerhalb jeder Gruppe berechnet):

Univ.Ekz.: .....	27 = 29.3 ± 4.7 %
Gesichts-Kopf-Ekz.: .....	46 = 21.7 ± 2.8 %
Klinikfälle: .....	32 = 26.7 ± 4.0 %
Pol.-klin.-fälle: .....	41 = 22.3 ± 3.1 %
Allergie b. d. Eltern: .....	26 = 28.6 ± 4.7 %
Keine All. b. d. Eltern: .....	46 = 22.4 ± 2.9 %
Ekz. b. d. Eltern: .....	16 = 26.2 ± 5.6 %

Kein Ekz. b. d. Eltern: .....	56 = 23.8 ± 2.8 %
Beginn vor d. 5. Lebensmon.: ....	39 = 27.3 ± 3.7 %
» nach » 5. » : ....	30 = 19.9 ± 3.2 %

Freilich scheinen somit die Rezidivfälle innerhalb der verschiedenen Gruppenpaare in den Gruppen »universelles Ekzem«, »Klinikfälle«, »Allergie bzw. Ekzem bei den Eltern« und »Beginn vor dem 5. Monat« etwas stärker vertreten zu sein. Die Differenzen sind aber hier zu klein um aus ihnen Schlüsse ziehen zu können.

Wir erweitern nun die Frage und umfassen mit ihr auch die nicht rezidivierenden Ekzempfälle, die einen mehr in die Länge gezogenen Verlauf aufweisen. Wir beabsichtigen mit anderen Worten das Risiko dafür zu untersuchen, dass ein Ekzem bei einem Kind einen langwierigeren Charakter annehmen wird oder später rezidivieren wird, verglichen mit den Aussichten für einen kürzer dauernden Verlauf des Ekzems (und ohne Ekzemrezidiv). Hierbei wurden dieselben Berechnungsprinzipien angewandt wie weiter oben. Da die Mediane für die Dauer des ursprünglichen Ekzems 1.4 Jahre war, d.h. ungefähr 1 Jahr und 5 Monate, wurde es als geeignet angesehen bei der Aufteilung der nicht rezidivierenden Fälle die Grenze zwischen den kürzer dauernden und den mehr in die Länge gezogenen Ekzemen auf die Weise zu ziehen, dass die Fälle, die eine Dauer von höchstens ein Jahr und 5 Monaten aufgewiesen haben, zu der ersten Kategorie gezählt wurden und die übrigen zu der letzteren. Bei 6 dieser nicht rezidivierenden Fälle fehlten Angaben über das Debutalter und somit auch über die Dauer, weswegen diese ausgeschlossen werden mussten. Zu der Kategorie langdauernde oder rezidivierende Ekzeme wurden auf diese Weise 175 Fälle gezählt und zu den kurz dauernden und nicht rezidivierenden 123 Fälle. Stellen wir nun dieselbe Berechnung wie oben an, d.h. berechnen wir die Verteilung der langdauernden oder rezidivierenden Ekzeme innerhalb der verschiedenen Gruppenpaare, so ergibt sich folgendes Resultat (Prozentwerte wie oben auf die Gesamtanzahl der Patienten innerhalb der entsprechenden Gruppen berechnet):

Univ.Ekz.: .....	64 = 69.6 ± 4.8 %
Gesichts-Kopf-Ekz.: .....	111 = 52.4 ± 3.4 %
Klinikfälle: .....	81 = 67.5 ± 4.3 %
Pol.-klin.-fälle: .....	94 = 51.1 ± 3.7 %
Allergie b. d. Eltern: .....	61 = 67.0 ± 4.9 %
Keine All. b. d. Eltern: .....	109 = 53.2 ± 3.5 %
Ekz. b. d. Eltern: .....	46 = 75.4 ± 5.5 %
Kein Ekz. b. d. Eltern: .....	124 = 52.8 ± 3.3 %
Beginn vor d. 5. Lebensmon.: ....	105 = 73.4 ± 3.7 %
» nach » 5. » : ....	66 = 43.7 ± 4.0 %

Auch hier scheint innerhalb der verschiedenen Gruppenpaare eine stärkere Repräsentation in den Gruppen »universelles Ekzem«, »Klinikfälle«, »Allergie bzw. Ekzem bei den Eltern« und »Beginn vor dem 5. Lebensmonat« vorzuliegen. Zwischen den Gruppen »Ekzem bei den Eltern« und »kein Ekzem bei den Eltern« sowie »Beginn vor dem 5. Lebensmonat« und »Beginn nach dem 5. Lebensmonat« sind die Unterschiede statistisch sichergestellt ( $22.6 \pm 6.4$  % bzw.  $29.7 \pm 5.4$  %) und zwischen »universelles Ekzem« bzw. »Klinikfälle« und »Gesichts-Kopf-Ekzem« bzw. »Poliklinikfälle« statistisch wahrscheinlich ( $17.2 \pm 5.9$  % bzw.  $16.4 \pm 5.7$  %). Die verbleibende Differenz: »Allergie bei den Eltern« — »keine Allergie bei den Eltern«, ist hier zu klein um sicherere Schlüsse zu erlauben.

Im Hinblick auf die Prinzipien der Gruppeneinteilungen (in Gesichts-Kopf-Ekzem, universelles Ekzem u. s. w.) und damit zusammenhängende Probleme sowie im Hinblick auf die Beobachtungszeiten in den verschiedenen Kategorien sei auf das vorher Gesagte verwiesen, da hier dieselben Überlegungen gelten.

Wir haben ferner Gründe dafür angeführt, dass die Ekzemdiagnose bei den Rezidiven als sichergestellt betrachtet werden dürfte. Hingegen ist es, wie bereits erwähnt, nicht unwahrscheinlich, dass unter den Fällen, die als nicht rezidivierende angesehen wurden, sich einige in Wirklichkeit rezidivierende verbergen. Würde dies der Fall sein, so hätte man doch kaum Anlass anzunehmen, dass falls diese Fälle mitgerechnet worden

wären, die Verteilung der so erhaltenen Gesamtanzahl Rezidivfälle innerhalb der erwähnten Gruppenpaare deutliche Abweichungen von der entsprechenden Verteilung der registrierten Rezidivfälle aufweisen würde. Bezüglich der Einteilung in kurzdauernde und langdauernde Ekzeme wurden ja bereits vorher Gründe dafür angegeben, dass die zeitlichen Angaben über das »ursprüngliche« Ekzem als in der Hauptsache den wirklichen Verhältnissen entsprechend angesehen werden dürfen. Es kann nun selbstverständlich nicht ausgeschlossen werden, dass unter den »kurzdauernden« einige in Wirklichkeit »langdauernde« Ekzeme vorhanden waren und umgekehrt. Diese Eventualität kann aber nur geeignet gewesen sein eine gleichmässige Verteilung innerhalb der eben erwähnten Gruppenpaare zu bewirken. Sie kann mit anderen Worten nur das unterstreichen, was wir gefunden haben. Wir können also folgende Schlüsse ziehen: Das Risiko für ein Kind mit Ekzema infantum später während der Kindheit oder in der ersten Zeit des Erwachsenenalters ein Ekzemrezidiv im hier angewandten Sinne zu erhalten oder dass das betreffende Ekzem einen langwierigeren Charakter annehmen wird, ist bei früh debutierendem Ekzem grösser als bei spät debutierendem und mit statistischer Wahrscheinlichkeit grösser bei ausgedehnteren Ekzemen als bei weniger ausgedehnten sowie bei allgemein schwereren Ekzemen als bei allgemein leichteren. Ebenso ist dieses Risiko grösser, wenn die Eltern des Kindes früher oder später Ekzem aufwiesen.

### Übrige allergische Affektionen.

Nachdem wir nun die Ekzemkomponente des allergischen Krankheitskomplexes behandelt haben, gehen wir auf die verbleibenden Komponenten über, d.h. Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria sowie angioneurotisches Ödem. Hierunter werden übereinstimmend mit dem anlässlich des allgemeinen Verlaufes Gesagten, nur Affektionen verstanden, die den Patienten während der Beobachtungszeit, d.h. nach dem 2. Lebensjahre, Beschwerden verursacht haben. Für die Diagnosestellung dieser Krankheiten wurden gewisse Forderungen



aufgestellt: Für Asthma: anfallsweise auftretende, überwiegend expiratorische Dyspnoe, mit, auch mit blossen Ohre hörbaren, pfeifenden Nebengeräuschen aus der Brust. Für Heuschnupfen: in der Sommerzeit wiederkehrende, heftige Rhinitiden mit verschlossener Nase und reichlicher wässriger Sekretion. Für Urtikaria: flüchtige Quaddelschübe, verbunden mit Juckreiz. Für Strophulus: kleine feste Knoten, auf Quaddeln oder Erythemflecken auftretend und wenigstens einige Tage bestehen bleibend; Juckreiz. Für angioneurotisches Ödem: akut auftretende, umschriebene Ödeme. — Die Bestimmungen können selbstverständlich diskutiert werden. Somit können ja einige andere Krankheiten ähnliche Symptome aufweisen. Ferner gibt es ja Fälle mit den oben genannten Affektionen, deren Typus in vieler Hinsicht von dem klassischen abweicht. In zahlreichen Fällen wurden aber komplettierende Angaben erhalten, die die Diagnosestellung erleichtert haben. Ausserdem wurde auch hier das Prinzip angewandt, dass bei Zweifeln an der Diagnose, die Affektion nicht registriert wurde. Im Hinblick hierauf dürfte man damit rechnen können, dass die »positiven Fälle« wirklich »positiv« sind. Hingegen ist es wahrscheinlich, dass die »negativen« infolge des eben angeführten Vorgehens und infolge dessen, dass einige Affektionen vergessen worden sein können, nicht rein »negativ« sind, sondern auch einige »positive« Fälle umfassen. Da indessen durchgehend, auch im Kontrollmaterial, dieselben Prinzipien angewandt wurden, dürfte dieser Umstand nicht merkbar auf die Ergebnisse einwirken, die beim Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial bzw. zwischen verschiedenen Gruppen des Ekzemmaterials erhalten wurden. Die Frequenzwerte in der positiven Gruppe müssen indessen eher als Minimalwerte angesehen werden, aber mit einer gewissen Reservation für Strophulus bzw. Urtikaria. Bezüglich der beiden zuletzt angeführten Affektionen kommt nämlich auch die Frage nach der Abgrenzung dieser beiden von einander hinzu. In der grossen Mehrzahl der Fälle lagen doch hierbei aller Wahrscheinlichkeit nach klare Verhältnisse vor. Es kann aber selbstverständlich nicht ausgeschlossen werden, dass unter den Urtikariafällen auch einige Fälle mit Strophulus bzw. umgekehrt,



vorhanden sein können, aber da es sich in diesem Falle wahrscheinlich nur um einige wenige handelt, dürfte dies nicht in nennenswertem Grade auf unsere Ergebnisse einwirken. Auf jeden Fall dürfte die Summe der Frequenzwerte beider Affektionen auch eher als ein Minimalwert anzusehen sein.

Hier soll ferner angeführt werden, dass auch hierhergehörende Affektionen in einem hohen Prozentsatz in einem Krankenhaus diagnostiziert worden sind (Kontrolle in den Krankengeschichten und Poliklinikkarten) oder bei der von mir ausgeführten Untersuchung. Direkt durch einen Arzt diagnostiziert waren somit 80 % der Asthmafälle, gut 70 % der Fälle mit Heuschnupfen, etwa 55 % der Strophulusfälle, gut 45 % der Urtikariafälle und etwa 65 % der Fälle mit angioneurotischem Ödem. Von allen mit den eben erwähnten Affektionen behafteten Patienten waren somit eine oder mehrere Affektionen bei gut 65 % direkt ärztlich diagnostiziert worden.

Wir gehen nun dazu über die bei der Nachuntersuchung erhobenen Befunde zu besprechen. Von den im Ekzematmaterial C vorhandenen 304 Patienten ergab sich, dass, wie früher bereits angedeutet, ein grosser Teil während der Beobachtungszeit eine oder mehrere der allergischen Affektionen aufgewiesen hat oder immer noch aufwies, vgl. Tabelle 28.

Dass somit nahezu die Hälfte der Ekzempatienten später von anderen allergischen Affektionen betroffen wurde, darf als sehr bemerkenswert angesehen werden. Zählt man zu diesen später hinzukommenden allergischen Affektionen auch die eben besprochenen Ekzemrezidive, so steigt ja die Zahl für die betroffenen Patienten auf nahezu 60 %. Von den zu der erstgenannten Kategorie (eine oder mehrere Affektionen, ausschliesslich Ekzemrezidiv) gehörenden 148 Patienten hatten ferner 50 oder gut ein Drittel, mehr als eine der angeführten Affektionen, und zwar entweder gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeitpunkten. Die höchste Anzahl von Affektionen bei ein und demselben Patienten war 4 und kam bei 2 Fällen vor; 3 Affektionen lagen bei 9 Fällen vor und 2 bei 39 Fällen. Von den 180 Patienten, für welche auch die Ekzemrezidive mitgerechnet wurden, wiesen 77, somit eine bedeutende An-

Tabelle 28.

**Ekzemmaterial C: Fälle, die während der Beobachtungszeit allergische Affektionen (abgesehen von dem "ursprünglichen" Ekzem) aufgewiesen haben.**

	Männer	Frauen	Beide Geschl.
Gesamtanzahl Fälle = N	184	120	304
Eine oder mehrere Affektionen, {			
ausschl. Ekzemrezidiv {	Anzahl 88	60	148
	% von N $47.8 \pm 3.7$	$50.0 \pm 4.6$	$48.7 \pm 2.9$
Eine oder mehrere Affektionen, {			
einschl. Ekzemrezidiv {	Anzahl 111	69	180
	% von N $60.3 \pm 3.6$	$57.5 \pm 4.5$	$59.2 \pm 2.8$
Mehr als eine Affektion, {			
ausschl. Ekzemrezidiv {	Anzahl 34	16	50
	% von N $18.5 \pm 2.9$	$13.3 \pm 3.1$	$16.4 \pm 2.1$
Mehr als eine Affektion, {			
einschl. Ekzemrezidiv {	Anzahl 46	31	77
	% von N $25.0 \pm 3.2$	$25.8 \pm 4.0$	$25.3 \pm 2.5$
Asthma {			
	Anzahl 54	16	70
	% von N $29.3 \pm 3.4$	$13.3 \pm 3.1$	$23.0 \pm 2.4$
Heuschnupfen {			
	Anzahl 23	8	31
	% von N $12.5 \pm 2.4$	$6.7 \pm 2.3$	$10.2 \pm 1.7$
Strophulus {			
	Anzahl 9	7	16
	% von N $4.9 \pm 1.6$	$5.8 \pm 2.1$	$5.3 \pm 1.3$
Urtikaria {			
	Anzahl 42	41	83
	% von N $22.8 \pm 3.1$	$34.2 \pm 4.3$	$27.3 \pm 2.6$
Angioneur. Ödem {			
	Anzahl 5	6	11
	% von N $2.7 \pm 1.2$	$5.0 \pm 2.0$	$3.6 \pm 1.1$

zahl, mehr als eine Affektion auf. Von diesen hatten 2 Patienten 4, 23 Patienten 3 und 52 Patienten 2 Affektionen.

Gehen wir nun auf die verschiedenen Erkrankungen für sich über, so finden wir, dass von dem gesamten Material 23 % von Asthma, etwa 10 % von Heuschnupfen, ungefähr 5 % von Strophulus, etwa 27 % von Urtikaria und nahezu 4 % von angioneurotischem Ödem betroffen wurden.

Wir stellen also in erster Linie die hohe Frequenz an Urtikaria und Asthma fest. Die Urtikaria dominiert etwas, der Unterschied ist aber in diesem Material zu klein um einen Schluss erlauben zu können. Die Frequenz an Heuschnupfen ist freilich im Vergleich zu diesen Affektionen bedeutend niedriger — statistisch sichergestellter Unterschied sowohl im Verhältnis zur Urtikaria ( $17.1 \pm 3.1$  %) als auch zu Asthma ( $12.8 \pm 2.9$  %) — aber an und für sich doch ziemlich

markant. Dass angioneurotisches Ödem nur in einer relativ geringen Anzahl von Fällen vorkommt, darf im Hinblick auf die allgemeine herrschende Ansicht, dass diese Erkrankung nicht sehr häufig vorkommt, nicht als überraschend angesehen werden. Der Frequenzunterschied gegenüber Heuschnupfen ist statistisch sichergestellt ( $6.6 \pm 2.0 \%$ ) und selbstverständlich somit auch der gegenüber Urtikaria und Asthma. Hingegen muss das nur spärliche Vorkommen von Strophulus im Vergleich zur Urtikariafrequenz als auffallend angesehen werden. Strophulus ist hier freilich etwas stärker als angioneurotisches Ödem vertreten, der Unterschied ist aber so klein, dass er auf einem Zufall beruhen kann. Andererseits weist Strophulus in diesem Material eine niedrigere Frequenz als Heuschnupfen auf, die Differenz ist aber auch hier nicht ausreichend gross um einen Schluss zuzulassen. Hingegen ist der Unterschied in der Frequenz von Strophulus und Urtikaria bzw. Asthma selbstverständlich signifikativ. Aus diesen Ergebnissen kann entnommen werden, dass Kinder mit Ekzema infantum während des weiteren Verlaufes der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters bezüglich der übigen allergischen Affektionen mehr Gefahr laufen von Urtikaria oder Asthma als von Heuschnupfen, Strophulus oder angioneurotischem Ödem, sowie ferner mehr von Heuschnupfen als von angioneurotischem Ödem betroffen zu werden. Im übrigen sind die hier erhaltenen Unterschiede zu klein um Schlüsse zuzulassen.

In vielen Fällen kamen, wie erwähnt, zwei oder mehrere der allergischen Affektionen bei ein und demselben Patienten vor, und zwar gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten. Hierbei wurde auch festgestellt, dass bestimmte Affektionen sich öfters bei ein und demselben Patienten kombinierten als andere. Es erhebt sich nun die Frage inwieweit ein besonderer Zusammenhang oder mit anderen Worten, eine Korrelation zwischen bestimmten, bei den Ekzempatienten auftretenden allergischen Krankheiten, vorliegt. Bei der Korrelationsberechnung, die auf Grund der erhobenen Befunde ausgeführt wurde, wurde das sog. Ekzemrezidiv nicht berücksichtigt, da dies hierbei als von geringerem Interesse betrach-

tet wurde, und zwar im Hinblick darauf, dass dessen Abgrenzung von dem »ursprünglichen« Ekzem in vielen Fällen diskutabel war. Die Berechnungen wurden teils unter Berücksichtigung jedes Geschlechtes für sich, teils für beide Geschlechter zusammen ausgeführt, vgl. Tabelle 29.

Tabelle 29.

Zusammenhang zwischen verschiedenen allergischen Affektionen, ausgedrückt durch Pearson's "tetrachoric coefficient of correlation".

Korrelierte allergische Affektionen	184 Männer	120 Frauen	Männer + Frauen
Heuschnupfen—Asthma	+ 0.48 ± 0.13	— 0.02 ± 0.28	+ 0.39 ± 0.12
Strophulus—Asthma	+ 0.12 ± 0.19	— 0.41 ± 0.26	— 0.07 ± 0.16
Urtikaria—Asthma	+ 0.31 ± 0.13	— 0.66 ± 0.12	+ 0.09 ± 0.11
Asthma—Angioneur. Ödem	+ 0.34 ± 0.23	— 0.40 ± 0.27	+ 0.06 ± 0.19
Heuschnupfen—Strophulus	— 0.03 ± 0.25	— 0.35 ± 0.32	— 0.12 ± 0.20
Heuschnupfen—Urtikaria	+ 0.52 ± 0.13	— 0.13 ± 0.22	+ 0.23 ± 0.13
Heuschnupfen—Angioneur. Ödem	+ 0.13 ± 0.30	+ 0.45 ± 0.32	+ 0.27 ± 0.22
Strophulus—Urtikaria	+ 0.15 ± 0.21	+ 0.46 ± 0.20	+ 0.29 ± 0.15
Strophulus—Angioneur. Ödem	— 0.29 ± 0.38	— 0.33 ± 0.36	— 0.30 ± 0.26
Urtikaria—Angioneur. Ödem	+ 0.64 ± 0.18	+ 0.82 ± 0.11	+ 0.75 ± 0.10

Aus der Tabelle ist folgendes zu ersehen: In der männlichen Teilgruppe liegt eine pos. Korrelation im Hinblick auf Heuschnupfen—Asthma, Heuschnupfen—Urtikaria sowie Urtikaria—angioneurotisches Ödem vor (Pearson's tetrachoric coefficient: + 0.48 ± 0.13, + 0.52 ± 0.13 bzw. + 0.64 ± 0.18). Innerhalb der weiblichen Teilgruppe wird eine negative Korrelation für Urtikaria—Asthma und eine positive für Urtikaria—angioneurotisches Ödem erhalten (— 0.66 ± 0.12 bzw. + 0.82 ± 0.11). Für beide Geschlechter zusammen schliesslich wurde eine pos. Korrelation für Heuschnupfen—Asthma sowie für Urtikaria—angioneurotisches Ödem festgestellt (+ 0.39 ± 0.12 bzw. + 0.75 ± 0.10). Im übrigen kann aus den Berechnungen nichts Bestimmtes ersehen werden.

Aus diesen Ergebnissen können wir nun folgende Schlüsse ziehen: 1) Wenn ein Patient, der Ekzema infantum gehabt

hat oder noch hat, Asthma bekommt, so weist er eine deutliche Tendenz auf auch Heuschnupfen, bzw. wenn er erst Heuschnupfen bekam, auch Asthma zu bekommen. Dasselbe gilt auch für das männliche Geschlecht allein. 2) Wenn ein Patient, der Ekzema infantum hat oder gehabt hat, Urtikaria bekommt, so hat er eine bestimmte Neigung auch angioneurotisches Ödem zu bekommen, bzw. wenn er erst angioneurotisches Ödem bekam, auch Urtikaria zu bekommen. Dasselbe gilt auch für jedes Geschlecht für sich. 3) Bekommt ein männlicher Patient mit noch bestehendem oder abgelaufenem Ekzema infantum Urtikaria, so weist er eine sichere Tendenz auf auch an Heuschnupfen zu erkranken, bzw. falls er erst Heuschnupfen bekam, auch von Urtikaria betroffen zu werden. 4) Wenn eine Patientin mit noch bestehendem oder abgelaufenem Ekzema infantum Urtikaria bekommt, so weist sie eine deutliche Tendenz auf nicht Asthma zu bekommen, bzw. wenn sie zuerst Asthma bekam, nicht Urtikaria zu bekommen.

Das Ergebnis der ausgeführten Korrelationsbestimmungen ist nur in einem Punkt überraschend, nämlich im Hinblick auf die negative Korrelation bei weiblichen Patienten zwischen Urtikaria und Asthma. Es muss da in erster Linie daran erinnert werden, dass wenn, wie in diesem Fall, 30 Korrelationskoeffizienten berechnet werden, die Wahrscheinlichkeit dafür, dass einer von diesen ausserhalb der Grenze für den mittleren Fehler fallen wird, selbstverständlich 30mal grösser ist als bei der Berechnung von nur einem Korrelationskoeffizienten. Der Korrelationskoeffizient liegt aber so weit ausserhalb der Grenze des mittleren Fehlers, dass es kaum wahrscheinlich ist, dass die Abweichung zufallsbedingt entstanden ist. Es ist da bemerkenswert, dass man keine sichergestellte negative Korrelation für männliche Patienten findet. Hier ist der Korrelationskoeffizient positiv und der Unterschied zwischen Knaben und Mädchen ist sichergestellt. Dies weist darauf hin, dass männliche und weibliche Patienten sich diesbezüglich unterschiedlich verhalten. Von theoretischen Gesichtspunkten aus ist ja dieses Ergebnis schwer zu erklären.

Im übrigen ist die positive Korrelation nur ein Ausdruck

für das Verhalten, dass wenn eine Person eine Komplikation bekommen hat, sie eine gewisse Neigung hat auch eine andere zu bekommen, eine Neigung, welche grösser ist als die, welche man bei einer zufallsbedingten Verteilung der Komplikationen erhalten würde. Es muss vor allem betont werden dass das Material aus Ekzempatienten besteht. Auf Grund dessen, dass es sich um ein ausgewähltes Material handelt, kann man nicht die Korrelation zu dem Ekzema infantum berechnen. (Man kann, wenn man will, sagen, dass es sich um partielle Korrelationen handelt.) Dass ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern und Ekzema infantum vorliegt, ist teilweise aus dem früher angestellten Vergleich mit dem Kontrollmaterial ersichtlich und wird weiter unten definitiv bewiesen werden; man kann also behaupten, dass das Ekzema infantum von einer Neigung zu allergischen Krankheitsbildern verschiedener Art begleitet wird und dass, wenn eine Person eine solche Krankheit sekundär bekommen hat (zu dem Ekzema infantum), so besteht für sie ein grösseres Risiko als für die, welche kein solches sekundäres Krankheitsbild aufweisen, von weiteren Allergiesymptomen eines anderen Typus betroffen zu werden.

Wir gehen nun zu einem Bericht über den Verlauf der verschiedenen Krankheiten über. Über alle in Frage kommenden Affektionen konnten die Patienten oder deren Angehörige im grossen und ganzen zufriedenstellende Angaben machen. Die über den Zeitpunkt des Debuts gemachten Angaben konnten in mehreren Fällen in den oben erwähnten Krankengeschichten und Poliklinikarten kontrolliert werden, wobei eine gute Übereinstimmung festgestellt wurde. Bezüglich der zeitlichen Angaben werden dieselben Prinzipien wie in den unmittelbar vorhergehenden Abschnitten angewandt. Alle hierhergehörigen Affektionen wiesen einen »kontinuierlichen» Verlauf auf, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle die oft kurzdauernden Attacken mit relativ langen Zwischenräumen (aber kürzer als 2 Jahre) aufgetreten sind.

Betrachten wir nun zuerst das *Asthma*, so können wir für das Debutalter folgende Mittelwerte feststellen:

Mediane: 3.9 Jahre, 1. Quartil: 1.9 Jahre, 3. Quartil: 6.4 Jahre.

Es ist also offensichtlich, dass die Majorität der hier einschlägigen Asthmafälle früh aufgetreten ist. Das früheste Debut kam unter dem ersten Lebensjahr vor (10 Fälle = 14.3 %) und das letzte während des 20. Lebensjahres (1 Fall). Setzt man als obere Grenze für das Kleinkindesalter das Ende des 5. Lebensjahres, so findet man, dass 42 Fälle (= 60.0 %) während des Säuglings- und Kleinkindesalters begonnen haben.

Da vielerorts angegeben wird, dass Asthma bei Ekzemkindern in der Regel erst auftritt, wenn das Ekzem ausgeheilt ist bzw. mit den Ekzemattacken alterniert, kann es von Interesse sein auch hier diese Verhältnisse zu studieren. Man findet dann, dass das Asthma bei 23 Fällen, d.h. etwa 33 %, innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren vor und 2 Jahren nach der Ausheilung des Ekzemes bzw. — bei Rezidivfällen — des letzten Ekzemschubes debutierte (5 Fälle vor, 10 ungefähr gleichzeitig und 8 nachher). Bei 19 Fällen, etwa 27 %, begann das Asthma mehrere Jahre nach Aufhören des Ekzemes bzw. des letzten Ekzemschubes und bei 6 Fällen, d.h. etwa 9 %, traf die Asthmaperiode hauptsächlich während des beschwerdefreien Intervalles zwischen dem 1. und 2. Ekzemschub auf. Bei insgesamt etwa 69 % konnte somit festgestellt werden, dass die Asthmabeschwerden in einem gewissen Anschluss an die Ausheilung des Ekzemes oder nach ihr, bzw. alternierend mit den Ekzemperioden auftraten. In 22 Fällen, etwa 31 %, fielen die Asthmaperioden mehr oder minder vollständig mit den Ekzemperioden zusammen.

Im Hinblick auf den Zeitpunkt der Ausheilung bestand Asthma bei 37 Fällen (= 52.9 %) noch bei der Nachuntersuchung. Das niedrigste Alter in diesem Zeitpunkt war 19 Jahre und das höchste 34 Jahre. In den verbleibenden 33 Fällen kam es frühestens im 6. Lebensjahre zu einer Ausheilung (2 Fälle), 8 Fälle heilten im Alter von 6—10 Jahren, 21 im Alter von 11—16 Jahren und 4 nach dem 16. Lebensjahre aus.

Da ja die Pubertät mancherorts als ein Zeitpunkt von grosser Bedeutung im Hinblick auf die Ausheilung des kindlichen Asthmas angesehen wird, ist es von Interesse die hier nachgewiesene hohe Frequenz von Fällen, die Asthmabeschwerden



später als in dieser Altersperiode aufwiesen, vorzufinden. Von besonderem Interesse ist es aus diesem Gesichtspunkt den Verlauf der am frühesten debutierenden Fälle zu studieren, nämlich der 42 Fälle (vgl. weiter oben), die während des Säuglings- und Kleinkindesalters begonnen haben. Berechnen wir nun, wie viele dieser Fälle sich bis über das Alter von 16 Jahren, einem Zeitpunkt der in gewissem Masse als der Pubertät entsprechend angesehen werden kann, erstrecken, so finden wir 25, d.h. nahezu 60 %, noch bestehende Fälle. Die Mehrzahl dieser früh debutierenden Fälle scheint also seine Asthmabeschwerden über die Pubertät hinaus beibehalten zu haben.

Bezüglich der Länge der Asthmaperioden müssen wir uns hier darauf beschränken die unter der Beobachtungszeit registrierten zeitlichen Längen anzugeben, da ja in der Mehrzahl der Fälle die Beschwerden zur Zeit der Nachuntersuchung immer noch bestanden. Teilen wir die Perioden in 5-Jahresgruppen auf, so finden wir, dass 9 Fälle 1—5 Jahre dauerten, 18 Fälle 6—10 Jahre, 14 Fälle 11—15 Jahre, 12 Fälle 16—20 Jahre, 12 Fälle 21—25 Jahre und 5 Fälle 26—30 Jahre. Die kürzeste registrierte Zeit war 1 Jahr und die längste 28 Jahre.

Für Patienten mit *Heuschnupfen* werden folgende Mittelwerte für das Debutalter erhalten:

Mediane: 7.2 Jahre, 1. Quartil: 4.9 Jahre, 3. Quartil: 12.3 Jahre.

Die Werte liegen somit, wie ersichtlich, höher als für Asthma, sind aber doch am ehesten überraschend niedrig, und zwar im Hinblick darauf, dass der Heuschnupfen wenigstens in der Mehrzahl der Fälle relativ spät einsetzen soll. Das früheste Debut betrifft das 2. Lebensjahr (2 Fälle) und das letzte das 24. Lebensjahr (1 Fall). Betrachten wir die Anzahl der vor Ende des 5. Lebensjahres debutierenden Fälle (Säuglings- und Kleinkindesalter), so finden wir, dass 8 (= 25.8 %) dieser Kategorie zugehören. Vergleichen wir diesen Wert mit dem entsprechenden Wert für die Asthmafälle (60.0 %), so erhalten wir einen statistisch sichergestellten Unterschied ( $34.2 \pm 9.8$  %). Wir können somit feststellen, dass bei Ekzemkindern von den beiden auf den Respirationstraktus



lokalisierten Affektionen Asthma und Heuschnupfen, die erstere häufiger bereits während des Säuglings- und Kleinkindesalters beginnt als die letztere.

Im Hinblick auf das Alter beim Ausheilen des Heuschnupfens ergab sich, dass diese Affektion bei 27 Fällen (= 87.1 %) noch am Ende der Beobachtungszeit bestand. Das Minimalalter bei der Nachuntersuchung betrug hier 19 Jahre und das Maximalalter 30 Jahre. Bei den verbleibenden 4 Fällen betrug das niedrigste Ausheilungsalter 7 Jahre und das höchste 23 Jahre. Bei dieser Affektion war somit, wie in gewissem Masse erwartet, die Frequenz der Fälle, die Symptome im Erwachsenenalter aufgewiesen haben, noch höher als bei Asthma. Von den spätestens im 5. Lebensjahre beginnenden 8 Fällen, bestand die Affektion bei 6 (75 %) noch nach dem 16. Lebensjahr.

Wir teilen nun schliesslich die Fälle, ebenso wie die mit Asthma, unter Berücksichtigung der Länge der während der Beobachtungszeit registrierten Heuschnupfenperioden ein. Die Verteilung auf 5-Jahresgruppen wird folgende: 1—5 Jahre 2 Fälle, 6—10 Jahre 8 Fälle, 11—15 Jahre 8 Fälle, 16—20 Jahre 9 Fälle und 21—25 Jahre 4 Fälle. Die kürzeste registrierte Zeit war 5 Jahre und die längste 25 Jahre.

Bei den Fällen mit *Strophulus* wurde festgestellt, dass das Debutalter, wie erwartet, niedrige Werte aufweist. Die Mittelwerte sind folgende:

Mediane: 1.7 Jahre, 1. Quartil: 0.7 Jahre, 3. Quartil: 3.8 Jahre.

Während des Säuglingsalters debütierten 6 Fälle (= 37.5 %). Die letzte Erkrankung traf während des 7. Lebensjahres ein. Vor erreichten 5 Jahren debütierten alle, mit Ausnahme von 2 Fällen (87.5 %). Alle 16 *Strophulus*affektionen heilten vor dem 10. Lebensjahre aus. Die Mittelwerte für das Alter bei der Ausheilung und für die Dauer der Erkrankung sind folgende:

Alter bei der Ausheilung: Mediane: 7.3 Jahre, 1. Quartil: 6.3 Jahre, 3. Quartil: 7.9 Jahre.

Dauer: Mediane: 4.3 Jahre, 1. Quartil: 3.3 Jahre, 3. Quartil: 5.5 Jahre.

Die kürzeste Dauer betrug 1 Jahr und die längste 7 Jahre. Für das Erkrankungsalter bei *Urtikaria* ergaben sich folgende Mittelwerte:  
Mediane: 2.9 Jahre, 1. Quartil: 1.1 Jahr, 3. Quartil: 10.1 Jahre.

Während des Säuglingsalters debütierten 20 Fälle (= 24.1 %). Die späteste Erkrankung traf während des 26. Lebensjahres ein. Vergleichen wir die hier erhaltenen Werte mit den entsprechenden in der *Strophulus*-Gruppe, so stellen wir einen unbedeutend höheren Wert in der *Urtikaria*-Gruppe für die Mediane und das 1. Quartil, aber einen beträchtlich höheren Wert für das 3. Quartil fest. Dies spiegelt das Verhalten wider, dass *Urtikaria* freilich in der Mehrzahl der Fälle auch früh debütiert, aber dass auch eine Reihe späte Debüts dieser Erkrankung im Gegensatz zum *Strophulus* vorkommen. Vor erreichten 5 Jahren trafen 46 *Urtikaria*-Fälle ein (= 55.4 %). Die *Strophulus*-Fälle begannen alle mit Ausnahme von 2 Fällen (87.5 %) während derselben Periode. Der Unterschied ( $32.1 \pm 9.9$  %) ist statistisch sichergestellt. Wir können mit anderen Worten feststellen, dass bei Ekzemen Kindern von den beiden nahe verwandten Affektionen, *Strophulus* und *Urtikaria*, die erstere öfters bereits während des Säuglings- und Kleinkindesalters beginnt als die letztere. Das Ergebnis entspricht ja dem, was man im voraus über diese Erkrankungen wusste.

In 37 Fällen (= 44.6 %) bestand die *Urtikaria* bis zum Ende der Beobachtungszeit. Das Minimalalter war hierbei 19 Jahre und das Maximalalter 31 Jahre. In den übrigen 46 Fällen war das niedrigste Alter bei der Ausheilung 3 Jahre und das höchste 28 Jahre. 9 Fälle waren im Alter von 3—9 Jahren ausgeheilt, 29 im Alter von 10—16 Jahren und 8 nach dem 16. Lebensjahr. Im Hinblick auf das vorwiegend frühe Alter zu Beginn der Erkrankung muss die Frequenz an Fällen, die im Erwachsenenalter *Urtikaria*-beschwerden hatten, als auffallend hoch angesehen werden. Von den spätestens während des 5. Lebensjahres beginnenden 46 Fällen dauerten 21 (= 45.7 %) über das 16. Lebensjahr. Die Länge der während der Beobachtungszeit vorkommenden *Urtikaria*-perioden ergibt sich

aus folgendem: 24 dauerten 1—5 Jahre, 19 6—10 Jahre, 17 11—15 Jahre, 12 16—20 Jahre, 8 21—25 Jahre und 3 26—30 Jahre. Die kürzeste festgestellte Krankheitsperiode war 1 Jahr und die längste 28 Jahre.

An *angioneurotischem Ödem* erkrankten 6 von den 11 Fällen im Alter von 2 Jahren. Das früheste Debut kam während des Säuglingsjahres vor (1 Fall) und das späteste im Alter von 9 Jahren (1 Fall). Alle Fälle mit Ausnahme von 2 erkrankten vor erfüllten 5 Jahren. Bei 7 Fällen bestand die Affektion noch am Ende der Beobachtungszeit (Minimalalter 20 Jahre und Maximalalter 24 Jahre). Von den übrigen 4 Fällen heilte 1 im 3. Lebensjahre aus und die verbleibenden im Alter von 14—16 Jahren. Die während der Beobachtungszeit registrierten Krankheitsperioden wiesen bei 7 Fällen eine Länge von 15—22 Jahren auf. Die kürzeste Periode war 1 Jahr und die längste 22 Jahre.

Es kann besonders in diesem Zusammenhang motiviert sein daran zu erinnern, dass bei Berechnung der Länge von Krankheitsperioden ein Jahr als kleinste Zeiteinheit angewandt wurde. Wenn also ein Patient auch nur eine sehr kurze Zeit in einem Jahr krank war, so wurde er trotzdem als das ganze Jahr krank gerechnet. Ausserdem wurden beschwerdefreie Intervalle von weniger als 2 Jahren nicht registriert. Diese Bestimmungen bezwecken vor allem eine Garantie dafür, dass die Patienten wirklich unter Perioden, die als gesunde Perioden registriert wurden, gesund waren. Umgekehrt folgt daraus, dass man die Grenze für die Krankheitsperioden mehr freigiebig zieht. Man könnte selbstverständlich als Alternative eine vom Gesichtspunkt der Krankheit aus engere Grenzziehung vornehmen, was den Krankheitsperioden eine kürzere Dauer geben würde.

Um in gewissem Masse zu versuchen die Frage zu beleuchten, von welchen allergischen Affektionen Ekzembilder am frühesten befallen werden können, betrachten wir nun die Frequenz der Fälle, die vor Ausgang des 5. Lebensjahres oder mit anderen Worten während der Säuglings- und Kleinkinderzeit debutierten. Es wurde bereits festgestellt, dass Asthma öfter als Heuschnupfen in diesem frühen Alter beginnt und

dass dasselbe für Strophulus im Verhältnis zur Urtikaria gilt. Vergleichen wir nun Strophulus und Asthma, so finden wir für erstere eine höhere Frequenz solcher früher Anfänge als für letztere. Der Unterschied ( $27.5 \pm 10.1 \%$ ) ist statistisch wahrscheinlich. Zwischen Urtikaria und Asthma liegt in dieser Hinsicht kein deutlicher Unterschied vor, hingegen zwischen Urtikaria und Heuschnupfen, indem die erstgenannte Affektion ein statistisch sichergestelltes Überwiegen aufweist (Differenz:  $29.6 \pm 9.6 \%$ ). Fälle mit angioneurotischem Ödem begannen ungefähr in 82 %, mit anderen Worten in einem fast ebenso hohen Prozentsatz wie Strophulus, während der ersten 5 Lebensjahre, die Anzahl der beobachteten Fälle ist aber hier zu klein um sichere Behauptungen zu erlauben. Fassen wir nun die Ergebnisse der hier angestellten Vergleiche zusammen, so können wir folgendes feststellen: Von den bei Ekzemplern auftretenden allergischen Affektionen zeigt Strophulus eine grössere Tendenz bereits während des Säuglings- und Kleinkindesalters auszubrechen als Urtikaria. Heuschnupfen und mit statistischer Wahrscheinlichkeit auch Asthma; Asthma und Urtikaria weisen eine grössere derartige Tendenz auf als Heuschnupfen.

## 2. Kontrollmaterial.

Wie sich bereits aus einem früheren Abschnitt ergeben hat, kamen die hier besprochenen allergischen Affektionen auch bei einem Teil der Kontrollpatienten vor. Diese Verhältnisse werden in Tabelle 30 a und b beleuchtet.

Fassen wir die wichtigsten Angaben in Tabelle 30 a und b zusammen, so können wir folgendes feststellen (Da zwischen den Kategorien mit und ohne Fälle mit allergischer Ursprungs-krankheit eine gute Übereinstimmung vorhanden ist, werden diese in dieser Zusammenfassung nicht von einander getrennt.): Etwa 10 % der Kontrollpatienten wiesen während der Beobachtungszeit eine oder mehrere der Affektionen Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria und angioneurotisches Ödem auf. Wird Ekzem mitgerechnet, so steigt der Wert auf etwa 12 %. Mehr als eine Affektion, ausschliesslich

Tabelle 30 a.

Kontrollmaterial C: Fälle, die während der Beobachtungszeit allergische Affektionen aufgewiesen haben.

Einschliesslich Fälle mit allergischer Ursprungskrankheit.

		Männer	Frauen	Beide Geschl.
Gesamtanzahl Fälle = N		184	114	298
Eine oder mehrere Affektionen, ausschl. Ekzem	{ Anzahl	18	13	31
	{ % von N	$9.8 \pm 2.2$	$11.4 \pm 3.0$	$10.4 \pm 1.8$
Eine oder mehrere Affektionen, einschl. Ekzem	{ Anzahl	22	14	36
	{ % von N	$12.0 \pm 2.4$	$12.3 \pm 3.1$	$12.1 \pm 1.9$
Mehr als eine Affektion, ausschl. Ekzem	{ Anzahl	5	1	6
	{ % von N	$2.7 \pm 1.2$	$0.9 \pm 0.9$	$2.0 \pm 0.8$
Mehr als eine Affektion, einschl. Ekzem	{ Anzahl	5	3	8
	{ % von N	$2.7 \pm 1.2$	$2.6 \pm 1.5$	$2.7 \pm 0.9$
Ekzem	{ Anzahl	4	3	7
	{ % von N	$2.2 \pm 1.1$	$2.6 \pm 1.5$	$2.3 \pm 0.9$
Asthma	{ Anzahl	4	1	5
	{ % von N	$2.2 \pm 1.1$	$0.9 \pm 0.9$	$1.7 \pm 0.7$
Heuschnupfen	{ Anzahl	7	—	7
	{ % von N	$3.8 \pm 1.4$	—	$2.3 \pm 0.9$
Strophulus	{ Anzahl	2	3	5
	{ % von N	$1.1 \pm 0.8$	$2.6 \pm 1.5$	$1.7 \pm 0.7$
Urtikaria	{ Anzahl	10	9	19
	{ % von N	$5.4 \pm 1.7$	$7.9 \pm 2.5$	$6.4 \pm 1.4$
Angioneur. Ödem	{ Anzahl	1	1	2
	{ % von N	$0.5 \pm 0.5$	$0.9 \pm 0.9$	$0.7 \pm 0.5$

Ekzem, lag bei ungefähr 2 % und einschliesslich Ekzem bei 2—3 % vor. Von den verschiedenen Affektionen lag Ekzem, Asthma und Heuschnupfen für sich allein in ungefähr 2 %, Strophulus in 1—2 %, Urtikaria in etwa 6 % und angioneurotisches Ödem in etwa 1 % vor.

Für die Stellung der Diagnose wurden, wie erwähnt, dieselben Prinzipien wie im Ekzemmaterial angewandt. Ausserdem kann hinzugefügt werden, dass bei ungefähr zwei Dritteln aller mit hier in Frage kommenden Affektionen belasteten Patienten ein oder mehrere Affektionen direkt ärztlich diagnostiziert worden waren.

Tabelle 30 b.

Kontrollmaterial C: Fälle, die während der Beobachtungszeit  
allergische Affektionen aufgewiesen haben.

Ausschliesslich Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit.

		Männer	Frauen	Beide Geschl.
Gesamtanzahl Fälle = N		183	111	294
Eine oder mehrere Affektionen, ausschl. Ekzem	{ Anzahl % von N	17 $9.3 \pm 2.1$	12 $10.8 \pm 2.9$	29 $9.9 \pm 1.7$
Eine oder mehrere Affektionen, einschl. Ekzem	{ Anzahl % von N	21 $11.5 \pm 2.4$	13 $11.7 \pm 3.1$	34 $11.6 \pm 1.9$
Mehr als eine Affektion, ausschl. Ekzem	{ Anzahl % von N	4 $2.2 \pm 1.1$	1 $0.9 \pm 0.9$	5 $1.7 \pm 0.8$
Mehr als eine Affektion, einschl. Ekzem	{ Anzahl % von N	4 $2.2 \pm 1.1$	3 $2.7 \pm 1.5$	7 $2.4 \pm 0.9$
Ekzem	{ Anzahl % von N	4 $2.2 \pm 1.1$	3 $2.7 \pm 1.5$	7 $2.4 \pm 0.9$
Asthma	{ Anzahl % von N	4 $2.2 \pm 1.1$	1 $0.9 \pm 0.9$	5 $1.7 \pm 0.8$
Heuschnupfen	{ Anzahl % von N	7 $3.8 \pm 1.4$	—	7 $2.4 \pm 0.9$
Strophulus	{ Anzahl % von N	1 $0.5 \pm 0.5$	3 $2.7 \pm 1.5$	4 $1.4 \pm 0.7$
Urtikaria	{ Anzahl % von N	9 $4.9 \pm 1.6$	8 $7.2 \pm 2.5$	17 $5.8 \pm 1.4$
Angioneur. Ödem	{ Anzahl % von N	1 $0.5 \pm 0.5$	1 $0.9 \pm 0.9$	2 $0.7 \pm 0.5$

### 3. Vergleich zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial.

Wir gehen nun zu einem Vergleich zwischen den Ekzem- und Kontrollpatienten über und richten dabei unser Interesse in erster Linie auf die Frequenz von Fällen mit allergischen Affektionen (eine oder mehrere) überhaupt. Rechnen wir im Kontrollmaterial Ekzem mit, kann es als motiviert angesehen werden im Ekzemmaterial die Ekzemrezidive mitzunehmen, da die letztgenannten gewissermassen als Äquivalente zu den erstgenannten angesprochen werden können. Beim Vergleich zwischen den beiden Frequenzwerten wird ein bedeutendes

Überwiegen für das Ekzemmaterial festgestellt (s. Tabelle 28, ferner 30 a und b). Der Unterschied ist statistisch sichergestellt, und zwar unabhängig davon, ob im Kontrollmaterial Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit mitgezählt werden oder nicht ( $47.1 \pm 3.4 \%$  bzw.  $47.6 \pm 3.4 \%$ ). Auch im Hinblick auf jedes Geschlecht für sich sind die Unterschiede in beiden Fällen (einschl. und ausschliSSL. Kontrollfälle mit allergischer Ursprungs Krankheit) statistisch sichergestellt.

Da das Ekzemrezidiv in einer Reihe von Fällen als eine Fortsetzung des ursprünglichen Ekzems angesehen werden kann, während das Ekzem bei Kontrollfällen sozusagen eher neu hinzugekommen ist, kann es von Interesse sein zu untersuchen, inwieweit auch die Frequenz der Fälle mit einer oder mehreren allergischen Affektionen, ausschliSSL. von Ekzemrezidiven, im Ekzemmaterial über die Frequenz der Fälle im Kontrollmaterial mit einer oder mehreren von allen hier angeführten Affektionen (also einschl. Ekzem) dominiert. Es ergibt sich, dass auch jetzt eine signifikative Differenz vorliegt, und zwar sowohl dann wenn im Kontrollmaterial die Patienten mit allergischer Ursprungs Krankheit mitgerechnet werden als auch wenn diese ausgeschlossen werden ( $36.6 \pm 3.5 \%$  bzw.  $37.1 \pm 3.5 \%$ ). Dasselbe gilt für jedes Geschlecht für sich. Aus dieser Berechnung kann selbstverständlich geschlossen werden, dass auch der Unterschied im Vorkommen von Fällen mit einer oder mehreren anderen allergischen Affektionen als Ekzemrezidiv bzw. Ekzem, in beiden Materialgruppen statistisch sichergestellt ist.

Betrachten wir nun die Frequenz der Fälle, die mehr als eine der allergischen Affektionen gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten aufgewiesen haben, so finden wir, wenn im Ekzemmaterial die Ekzemrezidive und im Kontrollmaterial Ekzeme mitgerechnet werden, ein markantes Überwiegen für das Ekzemmaterial. Ebenso verhält es sich, wenn im Ekzemmaterial die Ekzemrezidive und im Kontrollmaterial die Ekzeme ausgeschlossen werden. Die Unterschiede sind in beiden Fällen statistisch sichergestellt, und zwar unabhängig davon, ob ursprünglich allergische Kontrollpatienten mitgerechnet werden oder nicht ( $22.6 \pm 2.7 \%$  bzw.  $22.9 \pm 2.7 \%$  und

14.4  $\pm$  2.2 % bzw. 14.7  $\pm$  2.2 %). Ebenso verhält es sich in den männlichen und weiblichen Teilgruppen.

Betrachten wir nun die verschiedenen Affektionen für sich und vergleichen da in erster Linie die Frequenz der Ekzemrezidive im Ekzemmaterial (24.0 %) mit der Frequenz an Ekzemen im Kontrollmaterial, so wird ein statistisch sichergestelltes und wesentliches Überwiegen der ersteren festgestellt (Differenz: 21.7  $\pm$  2.6 % bzw. 21.6  $\pm$  2.6 %). Auch für jedes Geschlecht für sich ist die Differenz signifikativ.

Auch bezüglich des Vorkommens von Asthma dominieren die Ekzempatienten auf eine sehr auffällige Weise. Die Differenz ist statistisch sichergestellt (21.3  $\pm$  2.5 % bzw. 21.3  $\pm$  2.5 %). Ebenso verhält es sich in den männlichen und weiblichen Teilgruppen.

Auch für Heuschnupfen liegt ein signifikatives Überwiegen für die Ekzempatienten vor (Differenz: 7.9  $\pm$  1.9 % bzw. 7.8  $\pm$  1.9 %). In den weiblichen Teilgruppen ist aber der Unterschied hier nicht völlig sichergestellt, aber doch statistisch wahrscheinlich (sowohl einschl. wie ausschliSSL. Kontrollfälle mit allergischer Ursprungs Krankheit); für Männer ist sie aber signifikativ (bei beiden Alternativen).

Auch für Strophulus liegen im Ekzemmaterial höhere Werte vor als im Kontrollmaterial. Werden aber die Kontrollfälle mit allergischer Ursprungs Krankheit mitgezählt, so wird der Unterschied in diesem Material zu klein um sichere Schlüsse zu erlauben. Es ist möglich, dass in einem grösseren Material ein sichergestellter Unterschied nachgewiesen werden könnte. Werden die eben erwähnten Fälle ausgeschlossen, so wird die Differenz statistisch wahrscheinlich (3.9  $\pm$  1.5 %). Dasselbe gilt für die männlichen Teilgruppen, d. h. es besteht ein statistisch wahrscheinlicher Unterschied wenn die Kontrollfälle der eben erwähnten Kategorie ausgeschlossen werden. Im anderen Fall, ebenso wie in den weiblichen Teilgruppen, werden die Unterschiede hier zu klein um sicherere Behauptungen zu motivieren.

Für Urtikaria werden im Ekzemmaterial bedeutend höhere Werte als im Kontrollmaterial festgestellt. Die Differenz ist statistisch sichergestellt (20.9  $\pm$  3.0 % bzw. 21.5  $\pm$  3.0 %) und ebenso verhält es sich für jedes Geschlecht für sich.



Auch für angioneurotisches Ödem werden unter den Ekzempatienten höhere Werte gefunden. Der Unterschied kann freilich nicht als streng statistisch wahrscheinlich bezeichnet werden, beträgt aber 2.4mal den mittleren Fehler ( $2.9 \pm 1.2 \%$  bzw.  $2.9 \pm 1.2 \%$ ). Die Differenzen in den männlichen und weiblichen Teilgruppen sind zu klein um Schlüsse zu erlauben.

Fassen wir somit die erhaltenen Ergebnisse zusammen, so können wir in erster Linie feststellen, dass ein Kind mit Ekzema infantum einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt ist im weiteren Verlauf der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters von einer oder mehreren der hier einschlägigen allergischen Affektionen betroffen zu werden als ein Kind, das diese Erkrankung nicht aufweist. Auch wenn man bei dem Ekzemkind nicht das sog. Ekzemrezidiv mitrechnet, aber bei dem anderen Kinde Ekzem doch mitrechnet, wird dieselbe Tatsache festgestellt. Dasselbe gilt für das Risiko von mehr als einer der einschlägigen Affektionen gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten betroffen zu werden. Bezüglich der verschiedenen Affektionen für sich kann dasselbe Verhalten mit Sicherheit für Ekzemrezidiv gegenüber Ekzem festgestellt werden, ebenso für Asthma, Heuschnupfen und Urtikaria sowie mit Wahrscheinlichkeit auch für angioneurotisches Ödem. Für Strophulus schliesslich gilt, dass das Risiko mit statistischer Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit Ekzema infantum grösser ist als für ein Kind, das im frühesten Kindesalter überhaupt keine Zeichen für Allergie, im hier verstandenen Sinne, aufweist.

Die bei dieser ins Einzelne gehenden Beurteilung der verschiedenen Komponenten des allergischen Krankheitskomplexes erhaltenen Ergebnisse können als weiterer Beleg für das, was früher in dieser Arbeit über die Prognose des Ekzemkinds ausgesagt wurde, angesehen werden. Dass somit die Ekzempatienten in einer ungefähr 5mal so grossen Frequenz als die Kontrollpatienten von einer oder mehreren der hier studierten Affektionen betroffen wurden, muss als besonders auffallend bezeichnet werden. Unter Berücksichtigung der einzelnen allergischen Affektionen für sich ist ja der Unterschied zwischen dem Ekzem- und Kontrollmaterial für Asthma

am stärksten ausgesprochen, das im ersteren in einer 13—14 mal grösseren Frequenz als im letzteren vorkommt. Auch für Heuschnupfen und Urtikaria ist der Unterschied sehr deutlich; diese kamen (jede Affektion für sich) 4—5mal häufiger bei Ekzem- als bei Kontrollpatienten vor. Für Strophulus und angioneurotisches Ödem sind die Differenzen weniger ausgesprochen.

Aus unseren Ergebnissen kann nun eine weitere Tatsache herausgelesen werden. Wir haben ja vorher mit der Hypothese gearbeitet, dass die verschiedenen Formen der Allergie, die hier behandelt wurden, Ausdruck für eine in gewissem Masse gemeinsame Krankheitsneigung sind, obwohl früher hierfür keine sicheren Anhaltspunkte angeführt wurden. Man hat vorher festgestellt, dass viele Personen mit einer allergischen Krankheit oft auch von anderen allergischen Affektionen betroffen werden. Vor allem im Hinblick auf das Fehlen eines Kontrollmaterials konnte aber nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Befund zufallsbedingt war. Die mit unserem Material hier erhaltenen Ergebnisse stellen indessen eine sehr starke Stütze dafür dar, dass im Hinblick auf Ekzem, Asthma, Heuschnupfen und Urtikaria sowie wahrscheinlich auch für angioneurotisches Ödem und Strophulus die oben angeführte Hypothese richtig ist. Im grossen und ganzen kann übrigens dasselbe auch aus den auf S. 148—149 angeführten Korrelationsberechnungen herausgelesen werden. Freilich ist die eben erwähnte Hypothese hiermit noch nicht sicher bewiesen, da es theoretisch vorstellbar ist, dass die Erkrankung an Ekzem an sich eine Art von Veränderung des Organismus bewirken kann, die diesen für andere Krankheiten empfänglicher macht. In einem späteren Abschnitt in dieser Arbeit wird die eventuelle Neigung von Ekzempatienten zu einigen in landläufiger Meinung nicht allergischen Krankheiten studiert, wobei irgendeine gesteigerte allgemeine Krankheitsdisposition nicht nachgewiesen werden konnte. Es muss deshalb berechtigt erscheinen die Korrelation zwischen Ekzema infantum und den übrigen allergischen Krankheiten als eine spezifische zu bezeichnen, und es gibt daher berechnete Gründe für die Annahme, dass Ekzema infantum und die letzt-

genannten Affektionen durch eine gemeinsame Disposition bedingt werden, welche, wie später gezeigt werden soll, auf Erblichkeitsfaktoren beruht.

#### 4. Vergleiche innerhalb des Ekzemmaterials.

##### Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Vergleichen wir nun die männliche und weibliche Teilgruppe im Ekzemmaterial unter Berücksichtigung des Vorkommens allergischer Affektionen, so finden wir in erster Linie eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Geschlechtern im Hinblick auf die Frequenz der Fälle, die eine oder mehrere Affektionen aufgewiesen haben (sowohl einschl. als auch ausschl. Ekzemrezidiv). Dasselbe gilt für Fälle mit mehr als einer Affektion einschl. Ekzemrezidiv. Werden die Ekzemrezidive ausgeschlossen, so wird freilich für die Männer ein etwas höherer Wert erhalten, der Unterschied ist aber so klein, dass er auf einem Zufall beruhen kann.

Bezüglich der verschiedenen Affektionen für sich kam Asthma bei Männern in einem höheren Prozentsatz vor als bei Frauen. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ( $16.0 \pm 4.6 \%$ ). Auch für Heuschnupfen lag die Frequenz der Männer höher als die der Frauen. Die Differenz ist aber hier zu klein um eine Behauptung zu erlauben. Das Vorkommen von Strophulus stimmt für Männer und Frauen gut überein. Urtikaria wurde in der männlichen Teilgruppe in einem niedrigeren Prozentsatz als in der weiblichen diagnostiziert. Der Unterschied ist aber zu klein ( $11.4 \pm 5.3 \%$ ) um einen sicheren Schluss zu erlauben. Es ist aber möglich, dass in einem grösseren Material eine sichergestellte Differenz nachgewiesen werden könnte. Was schliesslich das angioneurotische Ödem betrifft, so liegt zwischen beiden Geschlechtern keine deutliche Differenz vor.

Der einzige sichere Schluss, der aus dem oben stehenden Vergleich gezogen werden kann, ist also, dass Knaben mit Ekzema infantum einem grösseren Risiko ausgesetzt sind im weiteren Verlauf der Kindheit und in der ersten Zeit des Er-

Tabelle 31.

Ekzemmaterial C: Fälle in verschiedenen Kategorien, welche während der Beobachtungszeit allergische Affektionen (abgesehen von dem "ursprünglichen" Ekzem) aufgewiesen haben.

Während der Beobachtungszeit festgestellte Affektionen:																			
Kategorien:	Anzahl Fälle = N	Eine oder mehrere allerg. Affek- tionen aussch.		Eine oder mehrere allerg. Affek- tionen einschl. Ekzemrezidiv		Mehr als eine allerg. Affek- tion aussch. Ekzemrezidiv		Mehr als eine allerg. Affek- tion einschl. Ekzemrezidiv		Asthma		Heu- schnupfen		Strophulus		Urtikaria		Angioneur. Odem	
		Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N	Anz	% von N		
Gesichts- und Kopf-ekzem	212	96	45.3 ± 3.4	117	55.3 ± 3.4	29	13.7 ± 2.4	48	22.6 ± 2.9	45	21.2 ± 2.8	20	9.4 ± 2.0	10	4.7 ± 1.5	53	25.0 ± 3.0	6	2.8 ± 1.1
	92	52	56.5 ± 5.2	63	68.5 ± 4.8	21	22.8 ± 4.4	29	31.5 ± 4.8	25	27.2 ± 4.6	11	12.0 ± 3.4	6	6.5 ± 2.6	30	32.6 ± 4.1	5	5.4 ± 2.4
	184	84	45.7 ± 3.7	106	57.6 ± 3.6	25	13.6 ± 2.5	39	21.2 ± 3.0	31	16.8 ± 2.8	16	8.7 ± 2.1	13	7.1 ± 1.9	51	27.7 ± 3.3	5	2.7 ± 1.2
	120	64	53.3 ± 4.5	74	61.7 ± 4.4	25	20.8 ± 3.7	38	31.7 ± 4.2	39	32.5 ± 4.3	15	12.5 ± 3.0	3	2.5 ± 1.4	32	26.7 ± 4.0	6	5.0 ± 2.0
	91	51	56.0 ± 5.2	58	63.7 ± 5.0	18	19.8 ± 4.2	30	33.0 ± 4.9	27	29.7 ± 4.8	15	16.5 ± 3.9	4	4.4 ± 2.1	26	28.6 ± 4.7	3	3.3 ± 1.9
	205	93	45.4 ± 3.5	117	57.1 ± 3.5	31	15.1 ± 2.5	46	22.4 ± 2.9	41	20.0 ± 2.8	16	7.8 ± 1.9	12	5.9 ± 1.6	54	26.3 ± 3.1	8	3.9 ± 1.4
	61	36	59.0 ± 6.3	41	67.2 ± 6.0	11	18.0 ± 4.9	19	31.1 ± 5.9	18	29.5 ± 5.8	8	13.1 ± 4.3	3	4.9 ± 2.8	20	32.8 ± 6.0	2	3.3 ± 2.3
	235	108	46.0 ± 3.3	134	57.0 ± 3.2	38	16.2 ± 2.4	57	24.3 ± 2.8	50	21.3 ± 2.7	23	9.8 ± 1.9	13	5.5 ± 1.5	60	25.5 ± 2.8	9	3.8 ± 1.2
	143	85	59.4 ± 4.1	101	70.6 ± 3.8	34	23.8 ± 3.6	48	33.6 ± 3.9	48	33.6 ± 3.9	20	14.0 ± 2.9	9	6.3 ± 2.0	46	32.2 ± 3.9	7	4.9 ± 1.8
	151	59	39.1 ± 4.0	72	47.7 ± 4.1	16	10.6 ± 2.5	28	18.5 ± 3.2	22	14.6 ± 2.9	11	7.3 ± 2.1	5	3.3 ± 1.5	35	23.2 ± 3.4	4	2.6 ± 1.3
Langdauerndes oder rezid. Ekzem	175	103	58.9 ± 3.7	—	—	43	24.6 ± 3.3	—	—	50	28.6 ± 3.4	25	14.3 ± 2.6	10	5.7 ± 1.8	56	32.0 ± 3.5	11	6.3 ± 1.8
	123	42	34.1 ± 4.3	—	—	7	5.7 ± 2.1	—	—	20	16.3 ± 3.3	6	4.9 ± 1.9	4	3.3 ± 1.6	26	21.1 ± 3.7	—	—
	55	38	69.1 ± 6.2	46	83.6 ± 5.0	18	32.7 ± 6.3	23	41.8 ± 6.7	19	34.5 ± 6.4	12	21.8 ± 5.6	1	1.8 ± 1.8	20	36.4 ± 6.5	9	16.4 ± 5.0
	249	116	44.2 ± 3.1	134	53.8 ± 3.2	32	12.9 ± 2.1	54	24.7 ± 2.6	51	20.5 ± 2.6	19	7.6 ± 1.7	15	6.0 ± 1.5	63	25.3 ± 2.8	2	0.8 ± 0.6
	Kein Prurigo Besn.																		

wachsenenalters von Asthma betroffen zu werden als Mädchen mit derselben Dermatoze. In dem Masse es sich um vor der Pubertät auftretende Asthmafälle handelt (was ja in unserem Material vorwiegend der Fall war) stimmt das Ergebnis mit dem Verhalten überein, dass Asthma überhaupt in diesem frühen Alter bei Knaben häufiger vorkommt als bei Mädchen (Verteilung auf beide Geschlechter nach Bray 2: 1).

#### Vergleich zwischen anderen Kategorien im Ekzemmaterial.

Um zu untersuchen, inwieweit man von vorneherein das Risiko eines Patienten, der Ekzema infantum gehabt hat oder noch hat, von den hier angeführten Affektionen betroffen zu werden, beurteilen kann, legen wir Gesichtspunkte an, die teilweise bereits vorher in dieser Arbeit angewandt sowie begründet wurden und berechnen somit die Verteilung der Patienten, die diese Affektionen bekommen haben auf die verschiedenen Gruppen im Ekzemmaterial, vgl. Tabelle 31.

Vergleichen wir zuerst die Gruppen Gesichts-Kopf-Ekzem und universelles Ekzem, so stellen wir durchgehend etwas höhere Werte in der letzteren Gruppe fest. Die Unterschiede sind aber in diesem Material zu klein um sicherere Schlüsse zu erlauben. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass in einem grösseren Material, wenigstens im Hinblick auf das Vorkommen allergischer Affektionen überhaupt, signifikative Unterschiede nachgewiesen werden könnten.

Zwischen den Gruppen Poliklinikfälle und Klinikfälle liegt für die Asthmafrequenz ein deutlicher Unterschied vor. Diese Affektion kommt nämlich unter den Poliklinikfällen in einem niedrigeren Prozentsatz als unter den Klinikfällen vor. Die Differenz ist signifikativ ( $15.7 \pm 5.1 \%$ ). Im übrigen liegt in den meisten Punkten ebenfalls ein gewisses Überwiegen für die Klinikfälle vor. Die Unterschiede sind aber überall zu klein um sicherere Schlüsse zu erlauben.

Ferner wird für die meisten Momente ein Überwiegen der Fälle festgestellt, deren Eltern allergische Affektionen bzw. Ekzem aufgewiesen haben, verglichen mit den Fällen, bei wel-

chen eine solche Heredität fehlte. Die Differenzen sind aber zu klein um sichere Behauptungen zuzulassen. Es scheint aber nicht unwahrscheinlich zu sein, dass ein grösseres Material wenigstens in einer Reihe von Punkten statistisch sichergestellte Differenzen ergeben würde.

Von den früh debutierenden Fällen, d.h. denen, die ihr Ekzem spätestens während des 5. Lebensmonates bekommen haben, ergab sich bei der Nachuntersuchung, dass sie in einem höheren Prozentsatz während der Beobachtungszeit eine oder mehrere der allergischen Affektionen ausschl. Ekzemrezidiv aufgewiesen haben als die später debutierenden Fälle. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ( $20.3 \pm 5.7 \%$ ). Dasselbe gilt, wenn das Ekzemrezidiv mitgerechnet wird. Mehr als eine der allergischen Affektionen (Ekzemrezidiv ausgeschlossen), und zwar gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten, lag ebenfalls öfter bei den früh debutierenden Fällen als bei den später debutierenden vor. Die Differenz ist auch hier signifikativ ( $13.2 \pm 4.4 \%$ ). Werden die Ekzemrezidive mitgerechnet, so wird ein ähnliches Ergebnis erhalten: Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ( $15.1 \pm 5.0 \%$ ). Für die verschiedenen Affektionen für sich wird für Asthma ein statistisch sichergestelltes Überwiegen für die früh debutierenden Fälle festgestellt (Differenz  $19.0 \pm 4.9 \%$ ). Auch für die übrigen Affektionen finden wir durchgehend ein gewisses Überwiegen für die früh debutierenden Fälle. Die Unterschiede können aber nicht als statistisch sicher oder wahrscheinlich bezeichnet werden.

Da man vermuten kann, dass Fälle, bei welchen das Ekzem einen langwierigeren Verlauf aufweist oder rezidiert, überhaupt mehr für allergische Affektionen disponiert sind als Fälle mit kürzer dauerndem Ekzem, wurde eine Untersuchung hierüber als motiviert angesehen. Wir wandten hierbei ein bereits vorher angewandtes Einteilungsprinzip an und verglichen somit in Hinsicht auf die Frequenz der hier einschlägigen Affektionen die Fälle, bei welchen das Ekzem mehr als 1 Jahr und 5 Monate bestanden oder rezidiert hatte mit den kürzer dauernden Fällen. Hierbei wurde festgestellt, dass ein höherer Prozentsatz der ersteren als der letzteren ein oder

mehrere der allergischen Affektionen, unter Ausschluss von Ekzemrezidiven, aufgewiesen hat. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ( $24.8 \pm 5.7 \%$ ). Es ergab sich auch bezüglich der Frequenz von Fällen mit mehr als einer allergischen Affektion, Ekzemrezidive ausgeschlossen, dass solche in der ersteren Gruppe ebenfalls eine höhere Frequenz als in der letzteren aufgewiesen haben. Die Differenz ist auch hier signifikativ ( $18.9 \pm 3.9 \%$ ). Gleichartige Verhältnisse wurden auch bezüglich des Vorkommens von Asthma und Heuschnupfen festgestellt. Die Unterschiede sind in beiden Fällen statistisch wahrscheinlich ( $12.3 \pm 4.7 \%$  bzw.  $9.4 \pm 3.3 \%$ ). Auch bezüglich Strophulus und Urtikaria dominiert die erstgenannte Gruppe, obwohl die Differenzen zu klein sind um sichere Richtlinien zu geben. Das angioneurotische Ödem schliesslich lag nur unter den langwierigen oder rezidivierenden Fällen vor und fehlte völlig unter den kurzdauernden. Das Überwiegen ist signifikativ ( $6.3 \pm 1.8 \%$ ).

Da schliesslich Patienten mit Prurigo Besnier gemäss einer verbreiteten Ansicht für verschiedene allergische Affektionen besonders disponiert sein sollen, vergleichen wir nun die Fälle, die später das Bild eines Prurigo Besnier aufgewiesen haben, mit den übrigen. Wir finden hier, abgesehen von Strophulus, eine stärkere Repräsentation der ersteren verglichen mit letzteren. Im Hinblick auf die Frequenz von Fällen mit einer oder mehreren allergischen Affektionen ist die Differenz statistisch sichergestellt, und zwar sowohl dann, wenn die Ekzemrezidive ausgeschlossen werden, als auch wenn sie mitgezählt werden ( $24.9 \pm 6.9 \%$  bzw.  $29.8 \pm 5.9 \%$ ). Im Hinblick auf das Vorkommen von mehr als einer allergischen Affektion, ausschl. Ekzemrezidiv, ist der Unterschied signifikativ ( $19.8 \pm 6.6 \%$ ) und einschl. Ekzemrezidiv statistisch wahrscheinlich ( $20.1 \pm 7.2 \%$ ). Für Asthma, Heuschnupfen und Urtikaria wiesen, wie bereits erwähnt, die Besnier-Fälle höhere Werte auf als die übrigen, die Differenzen sind aber in diesem Material zu klein um sicherere Schlüsse zu erlauben. Es scheint aber nicht unwahrscheinlich zu sein, dass man in einem grösseren Material statistisch sichere Unterschiede hätte nachweisen können. Für Strophulus liegen für die Besnier-Fälle ein niedriger



Wert vor als für die übrigen. Die Differenz ist aber so klein, dass sie auf einem Zufall beruhen kann. Für das angioneurotische Ödem schliesslich liegt ein statistisch sichergestelltes Überwiegen für die erstere Gruppe vor (Differenz  $15.6 \pm 5.0 \%$ ).

Im Hinblick auf die hier angewandte Gruppeneinteilung und damit zusammenhängende Probleme wird auf das vorher Gesagte verwiesen, da hier jetzt im grossen und ganzen dieselben Überlegungen gelten. Ebenso verhält es sich mit der Beobachtungszeit bei den Fällen, die bereits behandelt wurden. Im Hinblick auf die Gruppenpaare »langdauerndes oder rezidivierendes Ekzem« — »kurzdauerndes Ekzem« und »Prurigo Besnier-Fälle« — »übrige Fälle« bestand bisher kein Anlass das Verhalten der Beobachtungszeiten zu besprechen. Hier soll deswegen hervorgehoben werden, dass innerhalb der beiden Gruppenpaare diesbezüglich eine gute Übereinstimmung vorhanden ist. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für die Beobachtungszeiten ist somit innerhalb des erstgenannten Gruppenpaares  $0.31 \pm 0.45$  Jahre und innerhalb des letztgenannten  $1.41 \pm 0.63$  Jahre, sowie zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.43 \pm 0.32$  Jahre bzw.  $0.07 \pm 0.45$  Jahre.

Fassen wir nun die erhaltenen Ergebnisse zusammen, so können wir folgendes feststellen: Das Risiko für ein Kind, das Ekzema infantum hat oder gehabt hat, im weiteren Verlauf der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters an einer oder mehreren der hier einschlägigen allergischen Affektionen, ausschl. Ekzemrezidiv, zu erkranken, ist bei früher debutierendem Ekzem grösser als bei später auftretendem, ebenso grösser wenn das Ekzem langwieriger oder rezidivierend ist als wenn es einen kürzer dauernden, nicht rezidivierenden Verlauf aufweist, ferner grösser für Patienten, die Prurigo Besnier aufweisen als für die übrigen. Werden die Ekzemrezidive mit einberechnet, so gelten dieselben Verhältnisse für die erst- und letztgenannte Fragestellung. Das Risiko während derselben Zeitperiode mehr als eine der hier einschlägigen Affektionen, ausschl. Ekzemrezidiv, zu bekommen, und zwar gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten, ist ebenfalls bei früher



debutierendem Ekzem grösser als bei später auftretendem, grösser bei langwierigerem oder rezidivierendem Ekzem als bei kürzer dauerndem, nicht rezidivierendem, sowie auch grösser für Patienten, die das Bild eines Prurigo Besnier aufweisen als für die übrigen. Werden die Ekzemrezidive mitgerechnet, so gilt dasselbe für die erstgenannte und mit statistischer Wahrscheinlichkeit auch für die letztgenannte Fragestellung. Bezüglich der verschiedenen Affektionen für sich ist das Risiko Asthma zu bekommen bei allgemein schwererem Ekzem grösser als bei allgemein leichterem, grösser bei früher auftretendem als bei später debutierendem und mit statistischer Wahrscheinlichkeit grösser bei langwierigerem oder rezidivierendem Ekzem als bei kürzer dauerndem, nicht rezidivierendem. Das letztgenannte gilt auch für Heuschnupfen. Schliesslich ist das Risiko von angioneurotischem Ödem betroffen zu werden bei langwierigerem oder rezidivierendem Ekzem grösser als bei kürzer dauerndem, nicht rezidivierendem, sowie grösser für Patienten, die Prurigo Besnier aufweisen als für die übrigen.

##### 5. Morbidität im übrigen.

Im Ekzem- und Kontrollmaterial wurde auch, wie bereits erwähnt, nach dem Vorkommen einer Reihe im Hinblick auf die Pathogenese umstrittenere Krankheiten, nämlich Migräne, akute Polyarthrit, akute Nephritis und Ulcus ventriculi s. duodeni, während der Beobachtungszeit geforscht. Viele betrachten ja die Migräne als eine sog. allergische Krankheit, aber auch für die übrigen genannten Krankheiten wurde mancherorts eine allergische Genese angenommen. Diese Fragen sind, wie gesagt, keineswegs beantwortet. Es wurde indessen als interessant angesehen zu untersuchen, inwieweit Unterschiede im Vorkommen dieser Krankheiten im Ekzem- und Kontrollmaterial festgestellt werden können. Ausserdem wurde das Vorkommen von Lungentuberkulose untersucht. Damit wurde, wie bereits vorher erwähnt, beabsichtigt, in gewissem Masse die Frage zu beleuchten, inwieweit Ekzempatienten für eine tuberkulöse Infektion empfänglicher sind als andere Individuen.

In dieser Untersuchung wurde nur die durch einen Arzt gestellte Diagnose akute Polyarthrit, akute Nephritis und Ulcus ventriculi s. duodeni anerkannt. Es schien nämlich wahrscheinlich zu sein, dass ein Patient mit einer der genannten Krankheiten praktisch genommen immer irgendeinmal den Arzt wegen seiner Beschwerden aufsucht. Für Migräne konnte dies nicht ohne weiteres angenommen werden, weswegen hier auch nicht vorher durch einen Arzt diagnostizierte Fälle mitgenommen wurden. Für diese wurde die Minimalforderung aufgestellt, dass die Patienten anfallsweise auftretende, heftige Kopfschmerzen, verbunden mit Übelkeit oder Erbrechen gehabt haben müssen. Bezüglich der Lungentuberkulose war das Problem etwas anders gelagert. Diese Krankheit entwickelt sich ja oft schleichender, mit relativ uncharakteristischen Symptomen und ohne bei dem Patienten selbst einen Verdacht zu erwecken. Es wurde deswegen als am geeignetsten angesehen, hier ebenso wie bei den drei oben genannten Affektionen, eine ärztliche Diagnose zu fordern. Es ist kaum wahrscheinlich, dass bei diesem Vorgehen einige bezüglich Lungentuberkulose oder der anderen Affektionen »negative« Fälle als »positive« gezählt wurden (mit einer gewissen Reservation im Hinblick auf Migräne). Es ist hingegen wahrscheinlicher, dass einige Fälle, besonders von Lungentuberkulose, uns entgangen sind. Da auf jeden Fall für beide Materialgruppen dieselben Prinzipien angewandt wurden, ferner die Untersuchung nur einen Vergleich zwischen diesen bezweckte, hat man aber keinen Anlass anzunehmen, dass diese Eventualitäten in nennenswertem Grade unsere Ergebnisse beeinflusst haben.

Bei der Nachuntersuchung wurden nun folgende Ergebnisse erhalten. (Die Prozentwerte wurden für die Gesamtanzahl der Patienten im Ekzemmaterial C bzw. im Kontrollmaterial C berechnet. Die Werte in den Klammern beziehen sich auf diejenigen Werte, die erhalten wurden, wenn Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit ausgeschlossen wurden):

Ekzemmaterial:

Migräne	Polyarthr. ac.	Nephrit. ac.	Ulc. ventr. s. duod.	Tbc. pulm.
21 = $6.9 \pm 1.5$ %	4 = $1.3 \pm 0.6$ %	3 = $1.0 \pm 0.6$ %	3 = $1.0 \pm 0.6$ %	19 = $6.3 \pm 1.4$ %

## Kontrollmaterial:

Migräne	Polyarthr. ac.	Nephrit. ac.	Ulc. ventr. s. duod.	Tbc. pulm.
12 = $4.0 \pm 1.1 \%$	9 = $3.0 \pm 1.0 \%$	5 = $1.7 \pm 0.7 \%$	3 = $1.0 \pm 0.6 \%$	18 = $6.0 \pm 1.4 \%$
(12 = $4.1 \pm 1.2 \%$ )	(9 = $3.1 \pm 1.0 \%$ )	(5 = $1.7 \pm 0.8 \%$ )	(3 = $1.0 \pm 0.6 \%$ )	(18 = $6.1 \pm 1.4 \%$ )

Wie aus der obenstehenden Aufstellung ersichtlich ist, liegen zwischen den beiden Materialgruppen nur unbedeutende Unterschiede im Hinblick auf die Frequenz der hier einschlägigen Erkrankungen vor. Sogar der grösste Unterschied, der Migräne betrifft, ist viel zu klein um eine Behauptung über die Verschiedenheit zwischen dem Ekzem- und Kontrollmaterial zuzulassen ( $2.9 \pm 1.9 \%$  bzw.  $2.8 \pm 1.9 \%$ ).

Unsere Untersuchung gibt somit keine Anhaltspunkte dafür, dass Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne Ekzema infantum in Hinsicht auf das Risiko im weiteren Verlauf während der Kindheit oder in der ersten Zeit des Erwachsenenalters von den hier einschlägigen Krankheiten betroffen zu werden, vorliegen.

## 6. Mortalität.

Für die Berechnung der Mortalität wird, wie bereits weiter oben erwähnt, das A-Material angewandt, d.h. nicht nur die eingehender nachuntersuchten Patienten, sondern auch die, über welche eine briefliche Auskunft eingeholt wurde, inwieweit sie im Zeitpunkt der Nachuntersuchung am Leben waren oder nicht. Das Ekzemmaterial A umfasst 381 Patienten (231 männliche und 150 weibliche) und das Kontrollmaterial A 454 Patienten (277 männliche und 177 weibliche), einschliesslich der Fälle, die bei der ersten Beobachtung eine allergische Krankheit aufgewiesen haben; schliesst man diese Fälle aus, so verbleiben 449 Patienten (275 männliche und 174 weibliche). Das Ekzemmaterial A entspricht somit 96.5 % des ursprünglichen Ekzemmateriales und das Kontrollmaterial A 97.6 % bzw. 98.0 % des ursprünglichen Kontrollmateriales (einschl. bzw. ausschl. Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit). Von den in das Ekzemmaterial A gehörenden Patienten waren zur Zeit der Nachuntersuchung  $37 = 9.7 \%$  verstorben. Die entsprechenden Werte im Kontrollmaterial A betragen  $37 =$

8.1 % bzw.  $36 = 8.0$  %. Für alle Verstorbenen lagen Angaben bezüglich des Todesstages und der Todesursache vor. Die letztgenannte wurde, mit Ausnahme von 3 Fällen, bei allen durch einen Arzt festgestellt. Die letztgenannten 3 Patienten sind durch Unglücksfälle umgekommen.

Beim Studium der Morbidität wurde ja zur Vereinfachung der Berechnungen der Zeitpunkt der ersten Beobachtung auf das erfüllte 2. Lebensjahr festgesetzt. Bezüglich der Mortalität konnte selbstverständlich dieses Prinzip keine Anwendung finden, da man eher Anlass hat zu erwarten, dass falls die Ekzempatienten hierbei besondere Abweichungen zeigen, diese während der ersten 2 Lebensjahre am deutlichsten hervortreten würden (»Ekzemtod«, Sekundärinfektion des Ekzems u. s. w.). Verf. musste deshalb hierbei von dem wirklichen Zeitpunkt der ersten Beobachtung ausgehen, der ja bei allen Fällen vor der 2-Jahresgrenze lag. Es wurde nun als angebracht angesehen die Mortalität vor und nach der eben erwähnten Altersgrenze zu unterscheiden. Es konnte nämlich als wertvoll betrachtet werden, wenn möglich einen Vergleich mit den offiziellen Mortalitätswerten vornehmen zu können; dies war jedoch wegen des variierenden Alters der Patienten bei der tatsächlichen ersten Beobachtung für die Zeit vor der 2-Jahresgrenze schwer durchführbar, nach diesem Alter aber einfacher, was die erwähnte Aufteilung motivieren dürfte.

Wollen wir nun zuerst die Mortalität nach 2 Jahren studieren, so muss folgendes hervorgehoben werden: Handelt es sich darum zu untersuchen, ob die Mortalität in einem Material derjenigen entspricht, die man unter Berücksichtigung der allgemeinen Mortalität der Durchschnittsbevölkerung erwarten würde, so muss man darauf Rücksicht nehmen, dass die letztgenannte gegen die heutige Zeit zu Verschiebungen durchgemacht hat. Unser Material umfasst Individuen, die in den Jahren 1902—24 geboren sind, welche also ihr Leben nach diesen Zeitpunkten bis 1941—42 fortgesetzt haben. Es würde jetzt eine mühsame Arbeit fordern in richtiger Weise die Mortalitätswerte gegeneinander abzuwiegen, welche den Zeitperioden, in denen die Patienten gelebt haben, entsprechen. Deswegen hat sich Verf. damit begnügt Mortalitätswerte für

Tabelle 32.

Die Mortalität vom 3. Lebensjahre an im Ekzem- bzw. Kontrollmaterial A, verglichen mit derjenigen der Durchschnittsbevölkerung.

		Anzahl beobachteter Fälle vom Alter 2—3 Jahre	Anzahl Verstorbener	Erwartete Anzahl Verstorb.*		
				1911—20	1921—30	1931—35
<i>Ekzemmaterial:</i>						
Männer		225	18	26	16	12
Frauen		146	9	16	10	8
<i>Kontrollmaterial:</i>						
Einschl. Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit	Männer	268	13	33	20	15
	Frauen	175	13	19	12	9
Ausschliesslich Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit	Männer	266	12	33	20	15
	Frauen	172	13	19	12	9

\* Anzahl berechnet nach allgemeinen Mortalitätstabellen.

die schwedische Bevölkerung von einigen verschiedenen im Hinblick auf unser Material geeigneten Zeitpunkten anzuwenden und hat die Anzahl Todesfälle, welche unter Berücksichtigung der Alterszusammensetzung des Materials und der Beobachtungszeit zu erwarten ist, berechnet. Die erhaltenen Werte und die tatsächliche Anzahl der Todesfälle werden in Tabelle 32 zusammengestellt.

Betrachten wir erst das Ekzemmaterial, so ergibt sich aus der Tabelle, dass zwischen den erwarteten und tatsächlich vorliegenden Werten keine nennenswerten Unterschiede vorliegen. Im Hinblick auf die ziemlich gute Übereinstimmung wurde es nicht als notwendig erachtet den mittleren Fehler zu berech-

nen. Welchen Zeitpunkt man auch wählt, kann in jedem Fall festgestellt werden, dass unter den Untersuchten keine merkbare Übersterblichkeit vorliegt. Da das Material klein ist, kann man natürlich kleinere Unterschiede nach der einen oder der anderen Richtung nicht ausschliessen. Man kann indessen behaupten, dass das für Patienten, die Ekzema infantum gehabt haben, nach dem 2-Jahresalter vorliegende Todesrisiko von dem durchschnittlichen nicht merkbar abweicht und dass Ekzema infantum von dem Gesichtspunkt des einzelnen Individuum aus hinsichtlich der Zeit nach der 2-Jahresperiode kein erhöhtes Todesrisiko von Bedeutung bedingt.

Betrachten wir dann das Kontrollmaterial, so können wir hier ebenfalls feststellen, dass zwischen den erwarteten und den tatsächlichen Werten keine grösseren Unterschiede vorliegen, mit Ausnahme der Periode 1911—20, und dies unabhängig davon, ob die Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit in dieses Material miteingeschlossen werden oder nicht. In der Periode 1911—20 ist, wie ersichtlich, für Männer der erwartete Wert ziffernmässig bedeutend grösser als der tatsächliche. Unter Berücksichtigung der begrenzten Grösse unseres Materials und der bezüglich der zwei späteren Zeitperioden bestehenden relativ guten Übereinstimmung kann diesem Umstand indessen keine eigentliche Bedeutung zugeschrieben werden. Die Mortalität scheint somit in unserem Kontrollmaterial bezüglich der Zeit nach Erfüllung des 2. Lebensjahres von der Mortalität der Durchschnittsbevölkerung nicht deutlich abzuweichen. Man hat dann einen gewissen Anlass anzunehmen, dass bezüglich der Mortalität vor dem Alter von 2 Jahren zwischen diesem Material und der Durchschnittsbevölkerung auch keine grösseren Unterschiede bestehen.

Der oben festgestellte Umstand, dass die Mortalität des Ekzem- und Kontrollmaterials nach dem Alter von 2 Jahren von der der Durchschnittsbevölkerung nicht deutlich abweichend zu sein scheint, ist auch im Hinblick auf die im vorhergehenden Abschnitt behandelten Probleme von Interesse. Da nämlich das Vorliegen eines gewissen Parallelismus zwischen Mortalität und Morbidität als wahrscheinlich angesehen werden darf, kann der eben erwähnte Umstand bis zu einem

Tabelle 33.

Die Mortalität im Ekzem- bzw. Kontrollmaterial A während der zwei ersten Lebensjahre.

	Gesamt- anzahl Fälle = N	Anzahl	Verstorb. Abs. % von N	
<i>Ekzemmaterial:</i>				
Knaben	231	6	2.6 ± 1.0	
Mädchen	150	4	2.7 ± 1.3	
Beide Geschl.	381	10	2.6 ± 0.8	
<i>Kontrollmaterial:</i>				
Einschl. Fälle mit allergischer Ursprungskrank- heit	<div> <div>Knaben</div> <div>Mädchen</div> <div>Beide Geschl.</div> </div>	<div> <div>277</div> <div>177</div> <div>454</div> </div>	<div> <div>9</div> <div>2</div> <div>11</div> </div>	<div> <div>3.2 ± 1.1</div> <div>1.1 ± 0.8</div> <div>2.4 ± 0.7</div> </div>
Ausschliesslich Fälle mit aller- gischer Ur- sprungskrankheit	<div> <div>Knaben</div> <div>Mädchen</div> <div>Beide Geschl.</div> </div>	<div> <div>275</div> <div>174</div> <div>449</div> </div>	<div> <div>9</div> <div>2</div> <div>11</div> </div>	<div> <div>3.3 ± 1.1</div> <div>1.1 ± 0.8</div> <div>2.4 ± 0.7</div> </div>

gewissen Grad als Kontrolle dafür dienen, dass die allgemeine Morbidität, doch nicht die welche mit Allergie zusammenhängt, nach dem Alter von 2 Jahren in beiden Materialgruppen von derjenigen der Durchschnittsbevölkerung ebenfalls nicht in nennenswertem Grad abweicht.

Die Mortalität im Ekzem- und Kontrollmaterial vor der 2-Jahresgrenze geht aus Tabelle 33 hervor.

Wie ersichtlich liegt hierbei zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial eine gute Übereinstimmung vor. Die grösste Differenz (zwischen den Mädchen) beträgt  $1.6 \pm 1.5$  %. Für die Beurteilung des Resultates ist indessen erforderlich auch die Länge der Zeit zu studieren, in der die Patienten vor der 2-Jahresgrenze bzw. vor dem unter dieser Altersgrenze eingetroffenen Tod beobachtet worden sind. Wir berechnen mit anderen Worten das Zeitintervall zwischen der tatsächlichen 1. Beobachtung und der 2-Jahresgrenze bzw. dem eben erwähnten Tod. Die grösste Differenz zwischen den Mit-

telwerten für diese Beobachtungszeiten im Ekzem- bzw. Kontrollmaterial beträgt  $0.71 \pm 0.71$  Monate. Was die Standarddeviationen um diese Mittelwerte betrifft, so beträgt der grösste Unterschied  $0.13 \pm 0.32$  Monate. Mit anderen Worten kann festgestellt werden, dass die Übereinstimmung dieser Beobachtungszeiten sehr gut ist und dass somit die zwei Materialgruppen von diesem Gesichtspunkt aus sehr gut vergleichbar sind.

Das schliessliche Urteil wird also, dass bezüglich der Zeit vor der 2-Jahresgrenze zwischen dem Ekzem- und dem Kontrollmaterial keine deutlichen Unterschiede in der Mortalität festgestellt werden können. Ist ferner die weiter oben ausgesprochene Vermutung, dass das Kontrollmaterial vor der 2-Jahresgrenze von der Durchschnittsbevölkerung hinsichtlich der Mortalität keine deutlichen Abweichungen aufweist, richtig, so könnte dies auch über das Ekzemmaterial ausgesagt werden. Sichere Schlüsse können selbstverständlich nicht gezogen werden. Ausserdem sind wie früher erwähnt, sowohl das Ekzem- als auch das Kontrollmaterial so klein, dass kleinere Unterschiede in der einen oder anderen Richtung nicht ausgeschlossen werden können. Es scheint aber wahrscheinlich zu sein, dass das schliessliche Urteil, welches über die Mortalität nach der 2-Jahresgrenze gefällt wurde, auf die ganze Beobachtungszeit ausgedehnt werden kann und dass somit das Todesrisiko der Patienten, die Ekzema infantum haben oder gehabt haben, von dem durchschnittlichen nicht nennenswert abweicht.

Was schliesslich die Todesursachen betrifft, so betrachten wir nun zuerst die Haupttodesursachen nach der 2-Jahresgrenze. Wir finden dabei im Ekzemmaterial eine Tuberkuloseinfektion, hauptsächlich Lungentuberkulose, bei 13 Fällen. Pneumonie bei 4 Fällen (von diesen zwei in Kombination mit Asthma), Sepsis bei 2 Fällen, Herzaffektionen (Endokarditis, Vitium) bei 2 Fällen, Diphtherie bei 2 Fällen und schliesslich bei je einem Fall Scarlatina, Poliomyelitis bzw. Anämia pernicioosa(?). Ausserdem kommt bei einem Fall Tod durch Ertrinken hinzu (s. weiter oben). Im Kontrollmaterial lagen für die Zeit nach der 2-Jahresgrenze folgende Haupttodesursachen



vor: Tuberkuloseinfektion (vorwiegend Lungentuberkulose) bei 10 Fällen, Pneumonie einschl. Empyema pleuræ bei 8 Fällen, Herzaffektionen (Endokarditis, Vitium) bei 2 Fällen und schliesslich bei je einem Fall Appendizitis, Leukämie, Degeneratio hepato-lenticularis bzw. Hämorrhagia cerebri (der letztgenannte Fall wies bei der ersten Beobachtung eine allergische Krankheit auf). Ausserdem kommen hinzu: 1 Todesfall durch Ertrinken und einer anlässlich eines Flugzeugunglückes (s. weiter oben).

Die Todesursachen vor der 2-Jahresgrenze sind wegen des sog. Ekzemtodes von grösserem Interesse, weswegen sie hier vollständig wiedergegeben werden.

### Ekzemmaterial

Bronchopneum. ac. ....	3 Fälle
Morbilli + Bronchopneum. ac. ....	1 Fall
Pneumonia ac. + Pleurit. ac. + Anaemia + Rachitis	1 »
Meningitis tbc. ....	1 »
Spondylitis tbc. ....	1 »
Pyelo-cystitis ac. ....	1 »
Ekzema faciei + Septikaemia ....	1 »
Spasmophilia + Diath. exs. c. ekzemat. ....	1 »

### Kontrollmaterial

Pneumonia croup. ....	3 Fälle
Bronchopneum. ac. ....	1 Fall
Rachitis + Bronchopneum. ....	1 »
Meningitis tbc. ....	2 Fälle
Gastroenteritis ac. ....	1 Fall
Cholera infant. ....	1 »
Atrophia + Bronchit. ac. ....	1 »
Tumor renis + Anaemia grav. ....	1 »

Falls einige Fälle im Ekzemmaterial verdächtig werden könnten sog. Ekzemtodesfälle zu sein, so wären es am ehesten die zwei zuletzt angeführten. Ein näheres Studium ihrer Krankengeschichte ergab jedoch, dass sie der Beschreibung des Ekzemtodes in keiner Weise entsprechen. Der erstgenannte Fall

wies somit eine pyogene Sekundärinfektion des Ekzems mit einschmelzenden Lymphadenitiden und dann das typische Bild einer Sepsis auf. Der zweite Fall zeigte klassische Spasmodische Zeichen und starb infolge eines Anfalls von Laryngospasmus.

Bei der Mehrzahl der übrigen Fälle (auch der Fälle, die nach der 2-Jahresgrenze gestorben sind) konnte der Verlauf der zum Tode führenden Krankheit in den Krankengeschichten bzw. in Abschriften von solchen, näher studiert werden. Bei keinem Fall lagen hierbei Zeichen für einen »Ekzemtod« vor.

Somit kann zum Schluss festgestellt werden, dass in unserem Ekzemmaterial kein Todesfall, der als »Ekzemtodesfall« bezeichnet werden könnte, aufgetreten ist.

#### 7. Vergleich mit früheren Untersuchungen.

Wie bereits hervorgehoben, kann man nicht behaupten, dass frühere Untersuchungen das Prognoseproblem umfassend behandelt haben. Nur spezielle Momente, wie die Dauer des Ekzems, die Frequenz gewisser allergischer Affektionen u.a. wurden zum Gegenstand der Untersuchung gemacht. In der Fortsetzung werden wir nun die in dieser Arbeit hinsichtlich der erwähnten Momente erhaltenen Resultate mit den entsprechenden Ergebnissen der erwähnten Untersuchungen vergleichen. Bezüglich der näheren Besprechung dieser Untersuchungen sei auf ein früheres Kapitel verwiesen.

Was nun zuerst den Verlauf des Ekzema infantum als solches betrifft, kann festgestellt werden, dass das vom Verf. über das Alter bei der Ausheilung erhaltene Ergebnis etwas höher als das von *Moro* und *Kolb* angegebene, hingegen etwas niedriger als das in der Arbeit von *v. Schultless Rechberg* angeführte zu liegen scheint. Mit dem Ergebnis von *Iordan* und *Kifer* besteht, so weit zu beurteilen, eine ziemlich gute Übereinstimmung. Hinsichtlich der Dauer von Prurigo Besnier scheinen zwischen den von mir gefundenen und den von früheren Untersuchern festgestellten Resultaten keine grösseren Abweichungen vorzuliegen. Die Frage bezüglich Frequenz bzw. Risiko für Prurigo Besnier bei Ekzemkindern

war, soweit zu ermitteln war, früher nicht Gegenstand einer näheren Untersuchung. Bezüglich des sog. Ekzemrezidivs fehlen ebenfalls Vergleichspunkte in der Literatur. Es ist möglich, dass in der eben erwähnten Untersuchung von *v. Schulthess Rechberg* einige »Rezidivfälle« enthalten sind.

Hinsichtlich der Frequenz der übrigen allergischen Affektionen wird der Vergleich u.a. dadurch erschwert, dass in früheren Arbeiten die Beobachtungszeit in der Mehrzahl der Fälle entweder nicht angegeben wurde oder bedeutend kürzer war als in der vorliegenden Untersuchung. Vergl. im übrigen die auf S. 21 angeführten Gesichtspunkte. Deshalb wurde es nicht als angebracht erachtet die Differenzen anders als bei einigen grösseren Frequenzabweichungen eingehender zu berechnen. Im übrigen beschränken wir uns auf allgemeine Bemerkungen.

Bezüglich Asthma weist unser Material zahlenmässig eine höhere Frequenz auf als die Mehrzahl anderer Arbeiten über Ekzema infantum. Unser Wert liegt indessen niedriger als der von *Ratner* und noch niedriger als der in der Untersuchung von *Bacal*. Im Hinblick auf das Ergebnis von *Ratner* ist diese Differenz gerade statistisch wahrscheinlich ( $13.0 \pm 5.1 \%$ ), aber für den Wert von *Bacal* statistisch sichergestellt ( $40.3 \pm 5.6 \%$ ). Die Ergebnisse dieser beiden Autoren sind jedoch wahrscheinlich wegen des Verfahrens bei der Einsammlung des Materials irreführend (vgl. S. 20). Mit den für Asthma bei Fällen mit Prurigo Besnier von vielen Autoren angegebenen Frequenzwerten scheint die vorliegende Arbeit eine recht gute Übereinstimmung aufzuweisen. Hinsichtlich Heuschnupfen stimmen die Ergebnisse des Verfassers im grossen und ganzen mit denen von *Bacal* überein. Vergleichen wir diesen Frequenzwert indessen mit dem entsprechenden in einer reinen Prurigo Besnier-Untersuchung, nämlich in der von *Brunsting*, so finden wir einen deutlich höheren Wert in der letztgenannten, die Differenz ist signifikativ ( $23.5 \pm 5.0 \%$ ). Für Strophulus weist ja unser Material einen relativ niedrigen Wert auf und ebenso verhält sich auch das Material von *Bacal*. *v. Schulthess Rechberg* gibt hingegen für das Säuglingsalter einen hohen Frequenz-

wert an; die Differenz zwischen diesem Wert und der Frequenz in unserem Material ist statistisch sichergestellt ( $19.7 \pm 5.6 \%$ ). Für diese deutliche Differenz fehlt eine sichere Erklärung. Man kann sich möglicherweise vorstellen, dass *Strophulus* in unserem Lande überhaupt weniger häufig vorkommt als in einigen anderen Ländern, vgl. weiter unten. *Moro* und *Kolb* fassen *Strophulus* und *Urtikaria* in einen Begriff zusammen und geben diesbezüglich ebenfalls einen hohen Frequenzwert an. Bezüglich *Urtikaria* weist unser Material zahlenmässig eine höhere Frequenz auf als die früheren Arbeiten, und zwar mit Ausnahme der Arbeit von *Moro* und *Kolb*. Einen besonders niedrigen Wert gibt *Seebach* an (1.2 %). Betrachten wir ferner eine Untersuchung über ein reines Prurigo Besnier-Material, in welcher diese Frage behandelt wird, nämlich die von *Levi*, so finden wir auch da einen sehr niedrigen Wert (1.3 %), was bis zu einem gewissen Grade als überraschend angesehen werden darf. Was schliesslich das angioneurotische Ödem betrifft, so scheint das Ergebnis des Verfassers mit dem von *Bacal* angeführten gut übereinzustimmen. Im übrigen fehlen Zahlenangaben.

Wie eben erwähnt weist unser Material für die *Strophulus*-frequenz einen bedeutend niedrigeren Wert auf als die Untersuchung von *v. Schulthess Rechberg*. Es wurde auch bereits weiter oben hervorgehoben, dass das relativ spärliche Vorkommen dieser Krankheit in unserem Ekzemmaterial bis zu einem gewissen Grade als auffallend angesehen werden darf. Dasselbe gilt auch für die Frequenz im Kontrollmaterial. *Bray* (1937) führt als seine allgemeine Auffassung an, dass nur sehr wenig Kinder einem *Strophulus* vollständig entgehen. Diese Angabe betrifft jedoch seine Heimat England. In Amerika soll nach *Bray* *Strophulus* ungewöhnlich sein. Für Schweden liegen hierfür keine sicheren Angaben vor, auch wenn man am häufigsten die Äusserung hört, dass *Strophulus* eine sehr gewöhnliche Krankheit darstellt. Um diese Frage bis zu einem gewissen Grade beleuchten zu können hat Verf. das Poliklinikmaterial der Universitätskinderklinik des Akademischen Krankenhauses in Uppsala während

einer 10-Jahres-Periode (1931—1940) im Hinblick auf das Vorkommen von Strophulusfällen und als Vergleich auch Urtikariafällen, untersucht. Besuchte ein Patient häufiger als einmal im selben Jahre die Poliklinik, wurde hierbei nur der erste Besuch berücksichtigt. Der erneute Besuch wurde nämlich oft durch dieselbe Krankheit wie der erste Besuch veranlasst und geschah ausserdem in einem recht grossen Prozentsatz auf Aufforderung der Poliklinikärzte, weswegen das Einbeziehen dieser Fälle ein irreführendes Resultat bedingen könnte. Von einer Gesamtanzahl von 24678 Patienten im Alter von dem Säuglingsjahr bis einschl. 13. Lebensjahr haben nach dieser Ermittlung  $296 = 1.2\%$  wegen Strophulus, allein oder in Kombination mit einer anderen Krankheit, die Poliklinik besucht. Der entsprechende Wert für Urtikaria beträgt  $197 = 0.8\%$ . Wir finden, wie erwartet, dass Strophulus in einer höheren Frequenz als Urtikaria vorkommt. Die Differenz ist statistisch sichergestellt ( $0.40 \pm 0.09\%$ ). Andererseits ist es eher auffallend wie klein der Unterschied eigentlich ist. Rundet man die Werte ab, so kann man ja behaupten, dass beide Affektionen in ungefähr  $1\%$  vorkommen. Betrachten wir nun unser Kontrollmaterial, einschl. der Fälle mit allergischer Ursprungs Krankheit, das ja dem erwähnten Poliklinikmaterial am besten entspricht, so finden wir eine Strophulusfrequenz von  $1.7\%$  und eine Urtikariafrequenz von  $6.4\%$ . Ziehen wir indessen die Fälle von Urtikaria, die nach dem Alter von 13 Jahren begonnen haben, ab, welche selbstverständlich das Resultat eines Vergleiches mit dem Poliklinikmaterial verschieben, so erhalten wir an Stelle des vorerwähnten Wertes einen Frequenzwert von  $3.1\%$ . Hierbei liegt also ein zahlenmässig gesehen leichtes Überwiegen für Urtikaria vor, die Differenz ist jedoch hier so klein ( $1.4 \pm 1.3\%$ ), dass sie als zufallsbedingt betrachtet werden darf. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass unser Kontrollmaterial so klein ist, widersprechen deshalb unsere Resultate nicht den im Poliklinikmaterial erhaltenen.

Wollen wir nun eine Vorstellung über die Bedeutung der hier festgestellten Verhältnisse erhalten, so muss erst hervor-

gehoben werden, dass sowohl Strophulus, als auch Urtikaria Krankheiten sind, die selbstverständlich oft keinen Besuch bei einem Arzt veranlassen. Andererseits dürfen beide Affektionen von diesem Gesichtspunkt aus als ungefähr gleichgestellt betrachtet werden. Möglicherweise veranlasst Strophulus auf Grund seines anhaltenderen Charakters eher einen solchen Besuch als Urtikaria. Im Hinblick auf den auffallenden geringen Frequenzunterschied zwischen diesen beiden Affektionen in dem erwähnten Poliklinikmaterial und unter Berücksichtigung dessen, dass die Urtikaria nicht als eine besonders gewöhnliche Krankheit bei Kindern betrachtet wird, erlauben wir uns zu behaupten, dass Strophulus in Schweden keine so häufig vorkommende Affektion ist wie in der Regel angenommen wird und dass somit die Frequenzwerte für diese Affektion, die bei unseren Materialgruppen ermittelt worden sind, nicht als besonders niedrig angesehen werden können. Dass dann Urtikaria im Ekzemmaterial mit einer bedeutend höheren Frequenz als Strophulus vorkam, ist ja eine Sache für sich und wirkt auf die angestellte Überlegung nicht ein.

Bezüglich des Debutalters für die verschiedenen Affektionen stellen wir erst für das Asthma eine, so weit man beurteilen kann, recht gute Übereinstimmung zwischen unserem Material und dem von *Woringer* fest. In dem letztgenannten lagen nämlich ausschliesslich und in unserem Material bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle frühzeitige Debuts vor (3. Quartil für das Debutalter bei unseren Asthmafällen ungefähr  $6\frac{1}{2}$  Jahre). Auch mit den Angaben der übrigen in diesem Zusammenhang zitierten Autoren (*Ratner*, *Bacal* ferner *Comby*), welche jedoch nicht reines Ekzemmaterial betreffen, scheint hierbei, so weit zu beurteilen, eine relativ gute Übereinstimmung zu bestehen. *Woringer* gibt an, wie früher erwähnt, dass die Fälle von kindlichem Asthma, die vorher Ekzema infantum gehabt haben, sehr frühzeitig beginnen, während Asthma bei Kindern im übrigen später debütiert. Deshalb kann es von Interesse sein die Angaben über das Debutalter bei Asthma überhaupt, d.h. nicht nur in einem Ekzemmaterial, zu studieren. *Bray* gibt

hierbei an, und zwar gestützt auf ein grosses Material, dass von den während der zwei ersten Dezennien beginnenden Asthmafällen ungefähr 70 % im ersten Dezennium beginnen und dass von diesen letztgenannten beinahe 75 % während der 5 ersten Lebensjahre debutieren. Dies bedeutet also, dass von den während der zwei ersten Dezennien debutierenden Asthmafällen ungefähr die Hälfte während der ersten 5 Lebensjahre beginnt. Unter Berücksichtigung dessen, dass das mittlere Alter am Ende der Beobachtungszeit in unserem Material ungefähr 26 Jahre betrug und dass die Hälfte der registrierten Asthmafälle während der ersten 4 Lebensjahre debutierte (Mediane für das Debutalter 3.9 Jahre) liegen somit zwischen unserem Ergebnis und den Angaben von *Bray* keine deutlicheren Differenzen vor.

Bezüglich des Debutalters für die übrigen hier behandelten Affektionen scheint ebenfalls zwischen unserer Arbeit und den früheren Untersuchungen, in denen diese Verhältnisse berührt werden, eine recht gute Übereinstimmung zu bestehen. Diese letztgenannten Arbeiten betreffen jedoch nicht reines Ekzemmaterial. Bei unserem Material betrug wie erwähnt die Mediane des Debutalters für Heuschnupfen ungefähr  $7\frac{1}{4}$  Jahre, für Strophulus gut  $1\frac{1}{2}$  Jahre und für Urtikaria beinahe 3 Jahre. Von den 11 Fällen, die angioneurotisches Ödem hatten, sind 9 während der ersten 5 Lebensjahre erkrankt. Vergleichsweise können über diese Affektionen überhaupt folgende Angaben von *Bray* angeführt werden: Heuschnupfen beginnt am häufigsten zwischen 15 und 40 Jahren, nur 5 % der Fälle beginnen innerhalb der ersten 5 Lebensjahre. Strophulus beginnt in 80 % vor dem Alter von 3 und in 95 % vor dem Alter von 5 Jahren. Urtikaria debutierte in 30—40 % im ersten Dezennium und in etwa 15 % im zweiten. Angioneurotisches Ödem schliesslich tritt selten vor dem 20. Lebensjahre auf. Bei diesem Vergleich kann es so wirken als ob einige Affektionen in unserem Material auffallend frühzeitig begonnen hätten. Selbstverständlich können doch hier keine Schlüsse gezogen werden.

Was schliesslich den weiteren Verlauf der verschiedenen allergischen Affektionen betrifft, liegen bedauerlicher Weise,



wie erwähnt, in den früheren hier referierten Arbeiten keine Vergleichspunkte vor. Im Hinblick auf die hier in Frage kommenden Affektionen überhaupt (d.h. nicht nur im Ekzemmaterial) gibt *Bray* an, dass bezüglich Asthma viele Kinder, besonders Knaben, eine Tendenz aufweisen gegen die Pubertät hin gesund zu werden; bei Mädchen ist diese weniger ausgesprochen. Für Strophulus gibt *Bray* an, dass die Beschwerden gewöhnlich gegen das Pubertätsalter hin verschwinden. In unserem Material bestand ja das Asthma bei mehr als der Hälfte der Fälle im Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Bei der Mehrzahl der übrigen Asthmapatienten trat die Gesundung ungefähr im Pubertätsalter ein. Bei Strophulus schliesslich trat bei allen Fällen die Heilung auf, bevor die Patienten das 10. Lebensjahr erfüllt haben. Diese letztgenannte Angabe stimmt ja im grossen und ganzen mit der von *Bray* überein. Auch die erstgenannte Angabe über Asthma scheint davon was *Bray* anführt, keine grösseren Abweichungen aufzuweisen. Hier muss aber daran erinnert werden, dass eine Anzahl anderer Autoren der Pubertät hinsichtlich der Ausheilung des kindlichen Asthmas eine beträchtlich grössere Bedeutung zuschreiben wollten. Die Ansichten dieser Autoren scheinen aber nicht auf Untersuchungsergebnissen zu beruhen, sondern nur den allgemeinen Eindruck derselben darzustellen.

Zusammenfassung: Bei dem hier vorgenommenen Vergleich mit früheren Untersuchungen können wir zwischen unseren Ergebnissen und denen anderer Autoren eine Anzahl von Differenzen feststellen. Diese dürften, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, durch Unterschiede in der Länge der Beobachtungszeit, durch das Verfahren bei der Beschaffung des Materials und durch andere derartige, in verschiedenen Zusammenhängen bereits behandelte Verhältnisse, erklärt werden können.

---



## KAP. V.

### **Heredität.**

Vielleicht kann es als eigentümlich erscheinen, dass die Verhältnisse der Erbllichkeit erst im letzten Kapitel behandelt werden. In der Regel werden ja ätiologische Fragen zuerst diskutiert. Da wir aber die Absicht haben hierbei nicht nur das Ekzem, sondern den gesamten hier behandelten allergischen Krankheitskomplex zu studieren, war es notwendig zuerst zu ermitteln, inwieweit die verschiedenen Affektionen wirklich als Ausdruck einer gemeinsamen Krankheitsbereitschaft angesehen werden können. Man kann ja nun der Ansicht sein, dass dies, wie erwähnt, im vorigen Kapitel aufgeklärt wurde.

Im folgenden stützen wir uns auf das B-Material, welches alle genauer nachuntersuchten Patienten umfasst (s. das Kapitel über das Material). Bei der Nachuntersuchung wurden ja (vgl. weiter oben) auch Angaben über das Vorkommen der hier behandelten allergischen Affektionen bei den Eltern und Geschwistern der Ekzem- bzw. Kontrollpatienten, sowie über das Alter dieser Angehörigen im Zeitpunkt der Nachuntersuchung, oder falls sie verstorben waren, in dem ihres Todes, eingeholt. Bezüglich der Diagnosen wurden hierbei dieselben Forderungen aufgestellt, wie hinsichtlich der Patienten selber. Da ja ein Teil der Affektionen sehr wohl in einem frühen Alter hat ausheilen können oder möglicherweise sehr leichter Art war, ist es selbstverständlich wahrscheinlich, dass wenigstens im Hinblick auf die Eltern uns einige »positive« Fälle entgangen sind. Ausserdem wurde auch hier das Prinzip befolgt, dass Fälle, bei denen Zweifel über die Diagnose bestanden, der »negativen« Gruppe zugeführt wurden. Als Folge dieses Vorgehens dürfte man indessen damit rechnen können, dass die »positive« Gruppe nur sichere Fälle umfasst. Die Frequenz-

werte hierbei dürfen als Minimalwerte betrachtet werden. Da im Ekzem- und Kontrollmaterial durchgehend dieselben Prinzipien angewandt worden sind, kann dies indessen auf das Resultat, das beim Vergleich der beiden Materialgruppen oder der verschiedenen Kategorien innerhalb des Ekzemmaterials erhalten wird, nicht in nennenswertem Grad einwirken. Bezüglich der übrigen Berechnungen sei indessen daran erinnert, dass es sich bei den positiven Angaben, wie erwähnt, um Minimalwerte handelt.

Handelt es sich nun darum die Rolle der Vererbung für die allergischen Krankheitsbilder zu erforschen, so ist es von vorne herein klar, dass nach der von *Dahlberg* angegebenen Einteilung der Eigenschaften hier keine Vererbung im engeren Sinn in Frage kommt. Die Eigenschaft ist konditionell, was so viel besagt, dass damit die Personen, welche auf Grund erblicher Anlagen eine Neigung für Allergie besitzen, erkranken, gewisse Milieumomente erforderlich sind, die nicht immer vorhanden sind. In diesem Fall muss es selbstverständlich auch vorkommen können, dass eine Person Neigung zur Allergie besitzt aber trotzdem niemals erkrankt, da sie niemals der Einwirkung der eben erwähnten Milieumomente ausgesetzt wird. Es ist somit selbstverständlich, dass die Werte, die angeführt werden können, auch von diesem Gesichtspunkt aus Minimalwerte sind.

Die eben erwähnte Situation ist ja nicht ungewöhnlich. Als Beispiel für andere Krankheitszustände, bei denen derselbe Mechanismus vorliegt, kann die hypochrome Anämie, die *Lundholm* untersucht hat, genannt werden. Die Neigung für diese Anämieform ist erblich, für das Auftreten des Krankheitsbildes sind aber Milieumomente erforderlich. Ein anderes Beispiel ist die von *Waldenström* untersuchte Porphyrie, bei der die Eigenschaft intermittent auftritt, so dass keine exaktere Analyse der Vererbung ausgeführt werden konnte. Die Frequenz der Eigenschaft konnte nur in Form von Minimalwerten festgestellt werden und es war nicht möglich eine Vorstellung darüber zu erhalten, in wie hohem Grade diese von den Maximalwerten abweichen.

Um die Rolle, welche die Vererbung spielt nun zu erfor-

sehen, ist es erforderlich zu zeigen, dass die Krankheit bei den Geschwistern der Patienten des Allergie-(Ekzem-)Materials häufiger vorkommt als bei den Geschwistern der Fälle des Kontrollmaterials. Dasselbe gilt auch bezüglich der Eltern in den beiden Kategorien. Man kann einen Schritt weitergehen und im Allergie-(Ekzem-)Material die Kinder, deren Eltern eine Allergie aufgewiesen haben, mit denjenigen vergleichen, deren Eltern keine derartigen Beschwerden zeigten. Die erstgenannten müssen dann eine höhere Allergiefrequenz aufweisen.

Hinsichtlich des ersten Punktes, der Allergiefrequenz bei Geschwistern, wenden wir auf das Ekzemmaterial die »spätere Geschwister-Methode« von *Dahlberg* an, d.h. wir rechnen nur mit den Geschwistern, die später als das erste allergische Geschwister geboren sind. Diese Methode wird folgendermassen begründet: Liegt in einer Familie eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür vor, dass ein Träger einer bestimmten Eigenschaft geboren werden kann, so ändert sich diese Wahrscheinlichkeit nicht dadurch, dass ein Eigenschaftsträger in der Tat geboren wird. Die Wahrscheinlichkeit muss bei der fortgesetzten Vermehrung der Familie unverändert bestehen. Der Prozentsatz der Träger der betreffenden Eigenschaft bei den später geborenen Geschwistern gibt somit die Wahrscheinlichkeit, mit welcher Träger der Eigenschaft in derartigen Familien auftreten können, direkt an. In unserem Ekzemmaterial war das erste allergische Geschwister in allen Fällen gerade der Ekzempatient, was also bedeutet, dass wir hier ausschliesslich mit den Geschwistern rechnen, die später als dieser geboren sind. Diese waren insgesamt 293 und über alle konnten Angaben bezüglich des Vorkommens oder Fehlens von allergischen Erscheinungen erhalten werden. 54 von ihnen, d.h. 18.4 %, wurden hierbei als allergisch befunden.

Bei dem Kontrollmaterial können hinsichtlich der Frequenz des Vorkommens von Allergie bei den Geschwistern verschiedene Methoden angewandt werden. Wir schliessen bei diesen Berechnungen auch diejenigen Kontrollfamilien ein, in denen der Patient eine allergische Ursprungs Krankheit aufgewiesen hat um derart die Geschwister der Ekzempatienten mit Ge-

schwistern von Individuen vergleichen zu können, die eher der Bevölkerung im allgemeinen entsprechen. Diese Individuen sind indessen insoweit ausgewählt, als sie kein Ekzema infantum haben konnten. Wir wollen indessen nicht nur das Vorkommen des Kinderekzems, sondern auch das der übrigen allergischen Affektionen untersuchen und ein Individuum, das die eben erwähnte Dermatose nicht aufwies, kann später natürlich eine allergische Krankheit bekommen (vgl. das Kapitel über die Prognose). Jedenfalls kann man bei den Berechnungen die Geschwister anwenden, welche nach dem Patienten geboren sind, da diese in keiner Weise ausgewählt sind. Dasselbe gilt auch für die vor dem Patienten geborenen Geschwister. Möglicherweise kann man indessen auch die Patienten selbst, d.h. die Ausgangspersonen mit heranziehen, da ja das Auswahlmoment nicht so stark ist. Somit berechnen wir die Allergiefrequenz bei 1) »späteren Geschwistern«, 2) »früheren + späteren Geschwistern« sowie bei 3) den gesamten Geschwisterscharen einschl. der Patienten. Die hierbei erhaltenen Werte werden mit dem Frequenzwert bei »späteren Geschwistern« im Ekzemmaterial verglichen. Unter 3), wo die Patienten mitgenommen werden, rechnen wir bei diesen selbstverständlich auch die Affektionen mit, welche vor dem Alter von 2 Jahren ausgeheilt sind.

Im Kontrollmaterial wurden über die Geschwister in allen Familien mit Ausnahme von einer Angaben erhalten, dabei insgesamt über 386 »spätere Geschwister«. Von diesen waren 55, d.h. 14.2 %, allergisch. Vergleichen wir diesen Wert mit dem entsprechenden Wert für die »späteren Geschwister« im Ekzemmaterial, so finden wir, dass der letztgenannte Wert etwas höher liegt (18.4 %). Die Differenz ist indessen zu klein, um einen bestimmten Schlusssatz zu erlauben ( $4.2 \pm 2.9$  %), sie schliesst jedoch die Möglichkeit eines diesbezüglichen Unterschiedes zwischen den beiden Kategorien nicht aus. Hinsichtlich »frühere + spätere Geschwister« lagen Angaben über 857 vor, von denen  $99 = 11.6$  % allergisch waren. Vergleichen wir nun diesen Wert, wie weiter oben, mit dem Wert für »spätere Geschwister« im Ekzemmaterial, so erhalten wir einen statistisch wahrscheinlichen Unterschied

( $6.8 \pm 2.5 \%$ ). Schliesslich berechnen wir die Allergiefrequenz bei den gesamten Geschwisterscharen im Kontrollmaterial. Hier lagen Angaben über 1170 Geschwister vor, von denen 138, d.h.  $11.8 \%$  als allergisch befunden worden sind. Verglichen mit dem Wert für »spätere Geschwister« im Ekzemmaterial erhalten wir auch hierbei ein statistisch wahrscheinliches Überwiegen der letztgenannten ( $6.6 \pm 2.5 \%$ ).

Es ist nun selbstverständlich, dass je länger ein Individuum beobachtet wird, um so grösser ist die Möglichkeit um bei ihm allergische Symptome zu entdecken. Deshalb sollen die Beobachtungszeiten der Geschwister im Ekzem- und Kontrollmaterial, oder was hierbei dasselbe bedeutet, ihr Alter bei der Nachuntersuchung bzw. bei ihrem Tod, verglichen werden. Für die »späteren Geschwister« liegt hierbei eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Materialgruppen vor. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für das Alter beträgt  $0.55 \pm 0.55$  Jahre und die zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.03 \pm 0.45$  Jahre. Werden nun im Kontrollmaterial auch die älteren Geschwister der Patienten bzw. die Patienten + ältere Geschwister mitgenommen, muss das mittlere Alter selbstverständlich höher zu liegen kommen als für die »späteren Geschwister« im Ekzemmaterial. Dieser Umstand könnte eine Verminderung der Differenz hinsichtlich der Allergiefrequenz bezüglich der »späteren Geschwister« im Ekzemmaterial verglichen mit den »früheren + späteren Geschwistern« bzw. mit den gesamten Geschwisterscharen im Kontrollmaterial verursacht haben. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten für das Alter wird auch hierbei so gross wie  $5.98 \pm 0.63$  bzw.  $5.93 \pm 0.62$  Jahre, so dass man sich wohl vorstellen kann, dass dieser Umstand bedingt, dass die eben erwähnten Frequenzunterschiede nicht so gross geworden sind, dass sie ihren dreifachen mittleren Fehler überschreiten.

Es kann nun von Interesse sein die »späteren Geschwister« der Ekzempatienten, die während der Beobachtungszeit sog. schwerere allergische Symptome aufgewiesen haben (s. weiter oben), hinsichtlich der Frequenz allergischer Individuen mit den Geschwistern im Kontrollmaterial (einschl. Familien, in welchen der Patient eine allergische Ursprungskrankheit

hatte), zu vergleichen, da die erwähnten Ekzempatienten so betrachtet werden können, dass sie einen höheren Grad der Allergieneigung repräsentieren als die übrigen Ekzempatienten. Die »späteren Geschwister« machten hierbei 128 Personen aus, wovon 32, d.h. 25.0 %, allergisch waren. Im Kontrollmaterial rechnen wir wie weiter oben mit der Frequenz bei »späteren Geschwistern«, bei »früheren + späteren Geschwistern« sowie bei den gesamten Geschwisterscharen. Vergleichen wir den eben erwähnten Wert, 25.0 %, mit dem Wert für »spätere Geschwister« im Kontrollmaterial, 14.2 %, so erhalten wir eine statistisch wahrscheinliche Differenz ( $10.8 \pm 4.2$  %). Wird der Wert mit dem für »frühere + spätere Geschwister«, 11.6 %, verglichen, so ist die Differenz statistisch sichergestellt ( $13.4 \pm 4.0$  %) und desgleichen auch beim Vergleich mit dem Wert für alle Kinder, 11.8 %, wobei die ebenfalls statistisch sichergestellte Differenz  $13.2 \pm 3.9$  % beträgt. Die Unterschiede sind somit, so wie bis zu einem gewissen Grade erwartet, in allen Fällen grösser als wenn man vom gesamten Ekzemmaterial ausgeht. Bezüglich des Alters bei der Nachuntersuchung bzw. dem Tod bei »späteren Geschwistern« herrscht hier, wie weiter oben, eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Kategorien. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für das Alter beträgt somit  $0.67 \pm 0.65$  Jahre und die zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.89 \pm 0.50$  Jahre. Hinsichtlich der Beobachtungszeiten im übrigen gelten hier selbstverständlich dieselben Überlegungen, die oben angeführt wurden. Der Unterschied beträgt hier  $6.10 \pm 0.69$  Jahre bzw.  $6.06 \pm 0.66$  Jahre.

Nun gehen wir zur Frage der Allergiefrequenz bei den Eltern im Ekzem- bzw. Kontrollmaterial über. Im Ekzemmaterial konnten über das Vorkommen oder Fehlen allergischer Beschwerden für 606 Elternteile Angaben erhalten werden, von denen 101, d.h. 16.7 %, als allergisch befunden wurden. Im Kontrollmaterial, in welches auch diesmal, aus denselben Gründen, die oben angeführt worden sind, die Familien, in welchen der Patient eine allergische Ursprungs Krankheit hatte, mitaufgenommen worden sind, lagen Angaben über 614 Elternteile vor. Von diesen waren 45 = 7.3 % allergisch. Der

Unterschied zwischen Ekzem- und Kontrollmaterial ist hier statistisch sichergestellt ( $9.4 \pm 1.8 \%$ ). Um das Resultat beurteilen zu können, müssen selbstverständlich auch hier die Beobachtungszeiten studiert werden, welche in diesem Falle dem Alter der Eltern bei der Nachuntersuchung bzw. bei ihrem Tod entsprechen. Hierbei finden wir ein etwas höheres mittleres Alter für die Eltern im Kontrollmaterial. Die Differenz der Mittelwerte ist statistisch wahrscheinlich ( $1.82 \pm 0.63$  Jahre). In Übereinstimmung damit, was weiter oben angeführt wurde, unterstreicht dieser Umstand noch weiter die Differenz, welche hinsichtlich der Allergiefrequenz hier erhalten wurde. Hinsichtlich der Standarddeviationen um die Mittelwerte liegt eine gute Übereinstimmung vor ( $0.83 \pm 0.45$  Jahre).

Nun gehen wir zu den Eltern derjenigen Ekzempatienten über, die schwerere allergische Symptome aufgewiesen haben. Von diesen Eltern, insgesamt 248, waren 54, d.h. 21.8 %, allergisch. Vergleicht man diesen Wert mit dem entsprechenden Wert im Kontrollmaterial, der ja 7.3 % beträgt, so erhalten wir hierbei ebenfalls eine statistisch sichergestellte Differenz ( $14.5 \pm 2.8 \%$ ). Diese Differenz ist, wie erwartet, etwas mehr ausgeprägt, als die, welche ausgehend von dem gesamten Ekzemmaterial erhalten wurde. Hinsichtlich des Alters der Eltern bei der Nachuntersuchung und bei ihrem Tode liegt hierbei zwischen der Ekzemgruppe und dem Kontrollmaterial eine gute Übereinstimmung vor. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für das Alter beträgt  $1.24 \pm 0.76$  Jahre und die zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $0.91 \pm 0.66$  Jahre.

Als nächste Frage soll die, über die Allergiefrequenz bei Kindern allergischer Eltern im Vergleich zu der bei Kindern bezüglich Allergie gesunder Eltern, geprüft werden. Der Vergleich wird innerhalb des Ekzemmaterials ausgeführt, und zwar ebenfalls unter Anwendung der »späteren Geschwister-Methode«. In der Gruppe mit allergischen Eltern lagen Angaben über das Vorkommen bzw. Fehlen von Allergie bei 87 »späteren Geschwistern« vor und in der Gruppe mit nicht allergischen Eltern bei 204. In der erstgenannten Gruppe waren 24, d.h. 27.6 %, in der letztgenannten 30, d.h. 14.7 % aller-



gisch. Zahlenmässig dominiert somit die erstgenannte Gruppe, die Differenz ( $12.9 \pm 5.4 \%$ ) ist aber nicht gross genug, um einen sicheren Schlusssatz zu erlauben. Sie ist jedoch mehr als 2.3mal so gross wie ihr mittlerer Fehler. Da die Gruppe von Eltern, welche als nicht allergisch bezeichnet wurde, wahrscheinlich auch einige allergische Individuen umfasst, kann dieser Umstand möglicherweise erklären, dass die Differenz zwischen den beiden Kategorien nicht deutlicher ist. Jedenfalls scheint es wahrscheinlich zu sein, dass bei einem grösseren Material hierbei eine signifikative Differenz zutage treten würde. Im übrigen muss an den im vorhergehenden Kapitel nachgewiesenen Unterschied zwischen denjenigen Ekzemplaren, die allergische Eltern hatten, und den übrigen erinnert werden. Die letzteren besitzen, wie dort gefunden wurde, mit statistischer Wahrscheinlichkeit ein geringeres Risiko als die ersteren in der Fortsetzung während der Kindheit und in der ersten Zeit des Erwachsenenalters von allergischen Affektionen, solche schwererer Art miteinbegriffen, ausgesetzt zu sein.

Hinsichtlich des Alters der nach dem Patienten geborenen Geschwister bei der Nachuntersuchung, herrscht zwischen beiden Kategorien gute Übereinstimmung. Die Differenz zwischen den Mittelwerten beträgt  $0.20 \pm 0.77$  Jahre und zwischen den Standarddeviationen um diese Mittelwerte  $1.22 \pm 0.55$  Jahre. Auch bezüglich des Alters der Eltern in den beiden Kategorien besteht hierbei gute Übereinstimmung (vgl. S. 121).

Die hier angestellten Vergleiche zeigen in erster Linie, dass die Vererbung für die Entstehung der allergischen Krankheiten wirklich eine Rolle spielt. Bei der weiteren Analyse des Problems muss man berücksichtigen, dass die Allergieneigung in der Population mit einer gewissen Frequenz vorkommt und nicht sehr selten ist. In erster Linie muss deswegen die normale Frequenz besprochen werden. Als Ausgangspunkt kann man dann teils die Geschwister im Kontrollmaterial (einschl. der Patienten) und andernteils deren Eltern wählen. Auch hierbei werden in das Kontrollmaterial die Familien, in denen der Patient eine allergische Ursprungs Krankheit gezeigt hat, miteinbegriffen. Betrachten wir dann die Geschwister, so ergibt



sich, dass bei diesen ja in 11.8 % eine Allergie bestand, der entsprechende Wert bei den Eltern betrug 7.3 %. Da die Eltern länger beobachtet worden sind als die Kinder, hatte man Anlass zu erwarten, dass die Frequenzwerte bei ihnen höher liegen würden als bei den Kindern. Die Ursache dafür, dass das vorliegende Ergebnis erhalten wurde, muss darin gesucht werden, dass ein Teil der Eltern, die negative Angaben gemacht haben, in der Tat allergische Beschwerden gehabt haben, die aber so lange zurückliegen, dass sie in Vergessenheit geraten sind. Die Frequenzwerte für die Kinder liegen, wie erwähnt höher, aber auch für diese gilt, wie weiter oben hervorgehoben, dass sie Minimalwerte darstellen.

Handelt es sich dann darum die Werte, welche im Ekzematerial erhalten wurden (vgl. weiter oben), zu deuten, so kann man versuchen festzustellen, welcher Vererbungsmechanismus vorliegt falls es angenommen werden kann, dass Milieumomente keine oder eine kleine Rolle spielen, d. h. falls alle, die eine Neigung besitzen, erkranken. Eine solche Annahme ist selbstverständlich unrichtig, jedoch nicht so unrichtig, wie sie vielleicht bei der ersten Betrachtung aussieht. Personen, die eine erblich bedingte Neigung für Allergie haben, werden nämlich während des Lebens der Einwirkung variierender Milieumomente ausgesetzt und man kann annehmen, dass vielleicht die Mehrzahl der Fälle früher oder später solchen Milieumomenten ausgesetzt wird, die ein allergisches Krankheitsbild hervorrufen. Eine verhältnismässig kleine Anzahl kann Glück haben und während einer längeren Zeit durchgehend solchen Milieumomenten, die allergische Symptome bedingen, entgehen. Wie gross diese Anzahl ist, kann nicht entschieden werden. Als Arbeitshypothese gehen wir davon aus, dass sie gering ist. Diese Überlegung kann gut für die Eltern im Ekzematerial gelten, da ja diese bei der Nachuntersuchung in der Regel ein hohes Alter erreicht haben. Für die Kinder ist indessen die Beobachtungszeit selbstverständlich kürzer, aber doch relativ lang (mittleres Alter der »späteren Geschwister« bei der Nachuntersuchung nahezu 19 Jahre), weshalb man mit einer gewissen Berechtigung auch hierbei dieselbe Arbeitshypothese anwenden kann.

Handelt es sich darum zu untersuchen, welcher Vererbungsmechanismus vorliegt, so denkt man zunächst an einen monohybriden Vorgang, entweder in Form einer Rezessivität oder einer Dominanz. Wir nehmen, in Übereinstimmung mit den oben über die Allergiefrequenz im Kontrollmaterial gemachten Angaben an, dass Allergie in ungefähr 12 % in der Bevölkerung vorkommt. Hernach betrachten wir die bei Rezessivität bzw. Dominanz zu erwartenden Werte für die Frequenz von Geschwistern mit einer bestimmten Eigenschaft, die *Hultkrantz* und *Dahlberg* (1927) angegeben haben. Kommt die Eigenschaft in der Population in 12 % vor, so müsste sie nach den eben erwähnten Standardwerten bei Rezessivität bei 45.3 % der Geschwister vorliegen. Bei Dominanz wird der Wert mit 55.3 % angegeben. In unserem Ekzemmaterial lag, wie erwähnt, eine allergische Krankheit bei 18.4 % der nach dem Patienten geborenen Geschwister vor. In der Gruppe, in welcher die Patienten schwerere allergische Symptome aufwiesen, betrug der Wert 25.0 %. Die Werte sind also beidesmal niedriger als die bei Rezessivität und selbstverständlich noch niedriger als die bei Dominanz zu erwartenden Werte. Bezüglich der Frequenz bei den Eltern herrschen dieselben Verhältnisse. Hierbei geben nämlich *Hultkrantz* und *Dahlberg* bei Rezessivität 34.6 % und bei Dominanz 54.6 % an, fortwährend unter der Voraussetzung, dass die Eigenschaft in 12 % in der Population vorkommt. In unserem Material wurde der Wert von 16.7 % und bei den schwereren Fällen der von 21.8 % erhalten.

Auf Grund des oben Angeführten kann man feststellen, dass eine klare monohybride Dominanz nicht vorliegen kann. Es ist ebenfalls unmöglich die Werte als Ausdruck einer klaren monohybriden Rezessivität zu deuten. Man kann sich aber vorstellen, dass einer von diesen Mechanismen vorliegen kann, nämlich wenn man annimmt, dass Milieumomente notwendig sind, die nur mit einer gewissen Frequenz vorkommen, d.h. wenn die Eigenschaft als konditionell betrachtet wird. Es ist, wie bereits früher erwähnt, sicher, dass die Eigenschaft konditionell ist. Die Abweichung zwischen den erwarteten und den tatsächlich vorhandenen Werten ist

indessen gross und wenn man sich auch vorstellen kann, dass dies zum Teil darauf beruht, dass nicht alle in Wirklichkeit vorliegenden allergischen Affektionen registriert wurden (vgl. weiter oben), so ist es doch nicht sicher, dass der restliche Teil der erwähnten Abweichung durch Milieumomente erklärt werden kann. Unter derartigen Umständen muss man auch die Möglichkeit des Vorliegens eines mehr komplizierten Vererbungsmechanismus, z.B. in erster Linie dihybrider Rezessivität in Betracht ziehen. Für die Entstehung der Eigenschaft ist hierbei das Zusammentreffen von zwei Anlagepaaren erforderlich und da die Anlagen innerhalb dieser Paare eine verschiedene Frequenz besitzen können, erhält man Werte von variierendem Charakter. Den niedrigsten Wert erhält man, falls man annimmt, dass beide Anlagen gleich häufig vorkommen. Für Geschwister kann unter der letztgenannten Voraussetzung der hierbei erwartete Frequenzwert nach der Formel  $\frac{1}{16} \cdot (1+r)^4$  berechnet werden, falls die Frequenz der Eigenschaft in der Population  $r^4$  beträgt (nach *Dahlberg*). Rechnen wir mit einer 12 %-igen Frequenz in der Population, so ist ein Wert von 39.8 % zu erwarten. Dieser Wert liegt ebenfalls höher als die tatsächlichen Werte, die Abweichung ist jedoch nicht so gross, wie bei der Annahme eines monohybriden Mechanismus. Hinsichtlich der Eltern hat man Anlass ein gleichartiges Resultat zu erwarten, weswegen es nicht als notwendig angesehen wurde für diese entsprechende Berechnungen auszuführen.

Das schliessliche Urteil, welches wir auf Grund unserer Untersuchung abgeben können, geht somit dahin, dass die Eigenschaft sicher konditionell ist und dass sie möglicherweise wie eine monohybride Eigenschaft vererbt wird, dass aber die Milieufaktoren nicht durchgehend in genügender Ausdehnung vorhanden sind, so dass die Eigenschaft mit einer geringeren Frequenz als erwartet werden könnte auftritt. Es ist vielleicht wahrscheinlicher, dass die Eigenschaft rezessiv als dass sie dominant ist, man kann jedoch nicht wagen hierüber ein sicheres Urteil abzugeben. Man hat auch mit der Möglichkeit des Vorliegens eines komplizierteren Vererbungsmechanismus, z.B. dihybrider Rezessivität, zu rechnen. Würde ein solcher

vorliegen, so würden Milieufaktoren immer noch eine gewisse Rolle spielen können. Es ist nicht möglich auf Grund des zur Verfügung stehenden Materials zu sichereren Schlussfolgerungen als den angeführten zu gelangen.

Eine Vetternehe bei den Eltern lag in unserem Material in  $0.64 \pm 0.45$  % vor. Da offizielle Zahlenangaben über schwedische Verhältnisse hierbei fehlen, möchten wir auf Angaben von Deutschland hinweisen. In unserem Material waren alle Familien, wie erwähnt, in den Städten Stockholm und Uppsala wohnhaft. Deswegen wählen wir Werte, die sich auf Stadtbevölkerungen beziehen. In den bayerischen Städten waren während der Periode 1901—1907 0.15 % der geschlossenen Ehen Vetternehen. Für die Städte in Preussen wird für die Zeit 1901—1905 der Wert 0.39 % angegeben (*Dahlberg* 1938). Es ist ja indessen unsicher, dass die Verhältnisse der Städte am Kontinent hierbei mit denen der schwedischen Städte übereinstimmen. Es scheint jedoch wahrscheinlich zu sein, dass dies im grossen und ganzen der Fall ist. In unserem Material liegt ja der Frequenzwert etwas höher als die eben genannten Angaben. Die Differenz ist indessen so gering, dass sie sehr wohl zufallsbedingt sein kann. Es soll hier übrigens hervorgehoben werden, dass eine erhöhte Frequenz an Vetternehen bei dominanter Vererbung nicht zu erwarten ist und falls es sich um eine so häufig vorkommende Eigenschaft wie Allergie handelt, auch nicht bei Rezessivität.

Schliesslich sei angeführt, das Zwillinge, deren Verhalten zu studieren in dem vorliegenden Zusammenhang von Interesse wäre, in diesem Material nicht vorkamen.

---

## **Zusammenfassung.**

Eine Übersicht über die Literatur zeigt, dass die Untersuchungen, die über die Prognose bei Ekzema infantum ausgeführt wurden, mangelhaft sind. Man besitzt deswegen sehr unsichere Kenntnisse über das Risiko, welches ein Säuglingsekzem auf längere Sicht bedeutet. Auch einige andere Fragen, z.B. die nach der Rolle der Erbfaktoren, ferner die Frage inwieweit die künstliche Ernährung ein grösseres Risiko für Ekzem als die Brusternährung bedingt, sind nicht näher untersucht.

Um eine Vorstellung über die Mortalität zu erhalten wurden 381 Fälle mit Ekzema infantum verfolgt. Als Vergleich wurde ein 454 Fälle umfassendes Kontrollmaterial zusammengestellt. (Über 3.5 % der Fälle des ursprünglichen Ekzemmaterials und 2.4 % der Fälle des ursprünglichen Kontrollmaterials konnten keine Angaben erhalten werden.) Eine eingehendere Nachuntersuchung wurde bei den in Stockholm bzw. Uppsala wohnhaften Fällen vorgenommen. Dieser Teil des Materials umfasst 311 Ekzem- und 314 Kontrollfälle. Das Ausgangsmaterial umfasst Individuen, welche in irgend einem Zeitpunkt während der Zeitperiode 1903—24 und bevor sie das 2. Lebensjahr erfüllt haben, in einem Kinderkrankenhaus aufgenommen waren bzw. eine Poliklinik besucht haben. Die Beobachtungszeit variiert für die lebenden Patienten zwischen 17 und 38 Jahren und beträgt im Mittelwert ungefähr 24 Jahre. Für die Bestimmung der Morbidität, die hier vor allem allergische Affektionen betraf, wurden nur die Fälle mit aufgenommen, welche das Pubertätsalter überschritten hatten. Als allergische Affektionen wurden ausser Ekzem Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria und angioneurotisches Ödem gerechnet. Die wichtigsten Ergebnisse sind folgende:

1) Im Hinblick auf die Vererbung wurde festgestellt, dass sowohl unter den Geschwistern als auch bei den Eltern die Frequenz allergischer Affektionen im Ekzemmaterial höher ist als im Kontrollmaterial. Falls man bezüglich der Geschwister im Ekzemmaterial mit der »späteren Geschwistermethode« von *Dahlberg* und im Kontrollmaterial mit früheren + späteren Geschwistern rechnet, so findet man in ersterem eine Allergiefrequenz von 18.4 % und in letzterem eine solche von 11.6 %. Der Unterschied ist statistisch wahrscheinlich, aber nicht sichergestellt. Geht man im Ekzemmaterial nur von den Fällen aus, die während der Beobachtungszeit schwerere allergische Symptome aufgewiesen haben, so erhält man indessen einen sichergestellten Unterschied, der  $13.4 \pm 4.0$  % beträgl. Von den Eltern waren im Ekzemmaterial 16.7 % und im Kontrollmaterial 7.3 % allergisch. Der Unterschied ist signifikativ ( $9.4 \pm 1.8$  %). Da Milieumomente offenbar für das Auftreten der Eigenschaft eine Rolle spielen, d.h. da die Allergie zu der Klasse von Eigenschaften gehört, die nach *Dahlberg* als »konditionelle« Eigenschaften bezeichnet werden, ist es nicht möglich zu definitiven Schlüssen über den Vererbungsgang, der vorliegt, zu gelangen. Es kann sich um eine monohybride rezessive oder dominante Vererbung handeln, bei welchen Milieumomente eine Rolle spielen, man kann sich aber auch vorstellen, dass ein komplizierterer Vererbungsmechanismus vorliegt. Es konnte aber bewiesen werden, dass Vererbungsmomente für das Auftreten der Eigenschaft eine wesentliche Rolle spielen.

2) Im Hinblick auf das Auftreten der Krankheit im übrigen konnte gezeigt werden, dass Ekzema infantum bei Knaben häufiger vorkommt als bei Mädchen, eine Beobachtung, die frühere Untersuchungen ebenfalls gezeigt haben, obwohl man keine ausführlichen statistischen Berechnungen ausgeführt hat. Wichtiger ist, dass die künstliche Ernährung für das Auftreten von Ekzema infantum kein grösseres Risiko darzustellen scheint als die Brusternährung, und zwar insoferne, als kein Unterschied in der Frequenz der Brustkinder zwischen dem Ekzem- und Kontrollmaterial vorliegt und in dem

ersteren das Debutalter des Ekzems bei künstlich Ernährten nicht niedriger ist als für Brustkinder. Im übrigen ergab sich, dass das durchschnittliche Alter beim Debut des ursprünglichen Ekzems in diesem Material 5 Monate betrug.  $\frac{1}{4}$  der Fälle wies ein Debut vor dem Alter von  $3\frac{1}{2}$  Monaten auf. Die frühesten Debuts fanden im dritten Lebensmonat statt.

3) Im Hinblick auf die Prognose konnte folgendes festgestellt werden:

a) Es dürfte gesagt werden können, dass die Prognose im grossen und ganzen sehr viel schlechter ist als im allgemeinen angenommen wurde. Beim Studium derselben wurden in erster Linie die verschiedenen, während der Beobachtungszeit registrierten allergischen Affektionen unter dem gemeinsamen Begriff allergische Krankheit zusammengefasst. (Da hierbei als Zeitpunkt für die erste Beobachtung mit dem erfüllten zweiten Lebensjahr gerechnet wurde, wurde somit auch das »ursprüngliche« Ekzem mit eingeschlossen, wenn es über diesen Zeitpunkt hinaus bestand.) Um einen besseren Überblick zu erhalten wurden dann das Ekzem- und das Kontrollmaterial nach dem Verlauf dieser sog. allergischen Krankheit in verschiedene Gruppen eingeteilt: I. Stabil Gesunde (Patienten, die evt. mit Ausnahme der ersten Jahre während der ganzen Beobachtungszeit gesund waren). II. Kontinuierlich Kranke (Patienten, die jährlich oder mit Gesundheitsperioden von weniger als 2 Jahren während der ganzen Beobachtungszeit krank gewesen sind). III. Instabil Gesunde (die übrigen Patienten).

Nicht weniger als 21 % der Ekzempatienten mussten auf Grund des bei der Nachuntersuchung erhaltenen Ergebnisses als kontinuierlich Kranke bezeichnet werden (Kontrollmaterial: 2 %). Weitere 42 % der Ekzempatienten konnten als instabil Gesunde bezeichnet werden (Kontrollmaterial: 10 %). Nur bei 37 % war der weitere Verlauf so, dass die Patienten die Bezeichnung stabil Gesunde verdienen (Kontrollmaterial: 88 %). Die Patienten des Ekzemmaterials, die bei der Nachuntersuchung das 25. Lebensjahr erreicht oder überschritten hatten, wiesen in diesem Alter in nicht weniger als 39 % allergische Manifestationen auf (Kontrollmaterial: 7 %).



b) Allergische Affektionen eines anderen Typus als Ekzem, nämlich Asthma, Heuschnupfen, Strophulus, Urtikaria und angioneurotisches Ödem, traten bei nahezu 50 % der Ekzempatienten (Kontrollmaterial 10 %) auf; bei  $\frac{1}{3}$  dieser 50 % kamen gleichzeitig oder in verschiedenen Zeitpunkten zwei oder mehrere Affektionen bei ein und demselben Patienten vor. Die Frequenz der verschiedenen allergischen Affektionen war folgende: (die eingeklammerten Zahlen stammen aus dem Kontrollmaterial) Urtikaria 27 % (6 %); Asthma 23 % (2 %); Heuschnupfen 10 % (2 %); Strophulus 5% (2 %); angioneurotisches Ödem 4 % (1 %). Es wurde ausserdem eine positive Korrelation zwischen bestimmten bei den Ekzempatienten auftretenden Affektionen nachgewiesen, z.B. zwischen Heuschnupfen und Asthma und zwischen Urtikaria und angioneurotischem Ödem.

Man kann somit feststellen, dass das Ekzema infantum von einer Neigung zu allergischen Affektionen verschiedener Art begleitet wird. Hat eine Person eine solche Erkrankung sekundär zu dem Ekzem bekommen, so besteht für sie ein grösseres Risiko als für Personen, die kein solches sekundäres Krankheitsbild aufweisen, von weiteren Allergiesymptomen eines anderen Typus betroffen zu werden. Die Ergebnisse stellen eine sehr starke Stütze für die Auffassung dar, dass das Ekzema infantum und die übrigen hier besprochenen allergischen Affektionen durch eine gemeinsame Disposition bedingt werden.

c) Das Alter bei der Ausheilung des Ekzems bzw. bei Rezidiv des ersten Ekzemschubs, betrug durchschnittlich 2 Jahre,  $\frac{1}{4}$  der Fälle heilte vor dem Alter von  $1\frac{1}{4}$  Jahren aus,  $\frac{1}{4}$  erst frühestens nach  $3\frac{1}{3}$  Jahren. Die Dauer des Ekzems bzw. des 1. Ekzemschubs, betrug durchschnittlich etwa  $1\frac{1}{2}$  Jahre. Bei  $\frac{1}{4}$  der Fälle war die Dauer kürzer als  $\frac{1}{2}$  Jahr, bei  $\frac{1}{4}$  länger als 3 Jahre. Einschl. Ekzemrezidiv wiesen mehr als  $\frac{1}{5}$  der Ekzempatienten zur Zeit oder in der nächsten Zeit vor der letzten Beobachtung Ekzem auf.

Von den Ekzempatienten zeigten ferner etwa 18 % im weiteren Verlauf einen Prurigo Besnier. Ekzemrezidiv kam bei 24 % vor, niemals aber bei ein- und demselben Patienten mehr als einmal.



d) Die Prognose ist im grossen und ganzen für Patienten mit einem früh debutierenden Ekzem, sowie wenn das Ekzem während der ersten Zeit ausgedehnter bzw. allgemein schwerer geartet ist, schlechter. Ferner ist die Prognose schlechter, wenn die Eltern allergisch sind. Bezüglich Einzelheiten, so ist das Risiko für das Auftreten eines Prurigo Besnier grösser, falls das ursprüngliche Ekzem früh auftritt oder primär ausgedehnter bzw. allgemein schwerer geartet ist. In der Hauptsache gilt dasselbe für das Risiko, dass das Ekzem rezidivieren oder überhaupt einen mehr in die Länge gezogenen Verlauf annehmen wird. Für Knaben mit Ekzema infantum besteht ein grösseres Risiko von Asthma betroffen zu werden als für Mädchen mit derselben Dermatose. Das letztgenannte Risiko ist ebenfalls grösser, wenn das Ekzem früh debutiert, primär allgemein schwerer geartet ist oder sich als länger dauernd oder rezidivierend erweist.

e) Das Todesrisiko für Patienten, die Ekzema infantum haben oder gehabt haben, weicht wahrscheinlich von dem durchschnittlichen nicht nennenswert ab. Im Ekzemmaterial trat kein Todesfall auf, der als »Ekzemtodesfall« bezeichnet werden kann.

## Literaturverzeichnis.

(Hinsichtlich der Literatur über die Vererbung bei Allergie sei auf das Literaturverzeichnis der unten zitierten Arbeit von G. Dahlberg: Die Vererbung der allergischen Disposition, verwiesen.)

- Abt, I. A.*, Infantile eczema. *Med. Clin. N. Amer.* 3, 1533 (1920).  
*Bacal, H. L.*, Allergy in childhood. *Canad. Med. Ass. J.* 39, 41 (1938).  
*Bamber, G. W.*, An inquiry into causes of infantile facial eczema and the relation of Besnier's prurigo to this condition. *Brit. J. of Derm.* 43, 279 (1931). Zit. nach *Zbl. Haut- u. Geschl.-krh.* 38, 779 (1931).  
*Bernheim-Karrer, I.*, Ekzemtod und Myokarditis. *Z. Kinderhk.* 35, 120 (1923).  
*Boddin, M.*, Beitrag zur Klinik des neurogenen Ekzems im Kindesalter. *Med. Klin.* 26, 266 (1930).  
*Bray, G. W.*, Recent Advances in Allergy. 3. Aufl. London. 1937.  
*Brunsting, L. A.*, Atopic dermatitis (Disseminated neurodermatitis) of young adults. *Arch. Derm. Syphil.* 34, 935 (1936).  
*Casper, F.-J.*, Über das gleichzeitige Auftreten von Asthma bronchiale und Ekzem sowie deren wechselseitige Beeinflussung im Kindesalter. Diss. Bonn. 1937.  
*Comby, J.*, Asthma infantile et eczéma. *Bull. Soc. Pédiat. Paris.* 36, 438 (1938).  
*Dahlberg, G.*, Eine neue Methode zur familienstatistischen Analyse bei der Vererbungsforschung. *Hereditas XIV*, 73 (1930).  
—, On rare defects in human populations with particular regard to in-breeding and isolate effects. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh. LVIII*, 213 (1938).  
—, Die Vererbung der allergischen Disposition. Fortschritte der Allergielehre. Basel und New York. 1939, S. 330.  
—, Statistical Methods for Medical and Biological Students. London. 1940.  
*Drake, J. A.*, The asthma-eczema-prurigo complex. *Brit. J. of Derm.* 40, 407 (1928).  
*Feer, E.*, Zit. nach *Jahrb. f. Kinderhk.* 11, 813 (1904).  
*Finkelstein, H.*, Ekzem und ekzemähnliche Dermatosen. In *Pfaundler-Schlossmann: Handbuch der Kinderheilkunde.* 4. Aufl. Berlin. X, 1935, S. 464.  
*Gaté, J., Bosonnet, G. und Michel, P.*, Le problème de l'hospitalisation des nourrissons eczémateux. *Lyon méd.* 1, 823 (1929).

- Gaté, J., Dechaume, J., Croizat, P. und Michel, P., Contribution à la pathogénie de la mort rapide chez les nourrissons eczémateux. Soc. Biol. Compt. Rend. 102, 777 (1929).*
- Goodman, H. und Burr, M. E., Eczema in infancy and childhood. II. Theoretical considerations and some contributing factors. Arch. Pediat. 54, 30 (1937).*
- Gray, A. M. H., Discussion on the aetiology and treatment of infantile eczema. Proc. Roy. Soc. Med. 19, 71, 83 (1926).*
- Grosser, P., Körperliche Geschlechtsunterschiede im Kindesalter. Ergebn. inn. Med. u. Kinderhk. 22, 238 (1922).*
- Haxthausen, H., Le Prurigo de Besnier. Ann. Derm. Syphiligr. 6, 312 (1925).*
- Horneck, K. G., Zur Erbpathologie der allergischen Erkrankungen. Z. menschl. Vererb.-u. Konst.-lehre. 24, 161 (1929).*
- Hudelo und Louet, Mort rapide dans l'eczéma chez les nourrissons. Bull. Soc. franç. Derm. Syphiligr. 4, 209 (1924).*
- Hultkrantz, J. V. und Dahlberg, G., Die Verbreitung eines monohybriden Erbmerkmals in einer Population und in der Verwandtschaft von Merkmalsträgern. Arch. f. Rass.-u. Ges.-biol. 19, 129 (1927).*
- Jordan, A. P. und Kifer, E. L., Evolution de l'eczéma chez les enfants. Pediatr. 1, 42 (1939). Zit. nach Zbl. Kinderhk. 36, 425 (1939).*
- Jamin, F., Ekzemtod zweier Kinder nach Paraffin-Ganzpackungen. Hippokrates (1939). Zit. nach Schoedel's Diss.*
- Kassowitz, M., Prakt. Kinderheilkunde in 36 Vorlesungen. Leipzig. 1910, S. 32.*
- O'Keefe, E. S. und Rackemann, F. M., Studies in asthma. J. Amer. Med. Ass. 92, 883 (1929).*
- Keller, Ph., Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem. Arch. f. Derm. u. Syphil. 148, 82 (1925).*
- Koch, D. und Schwartz, A. B., The institutional mortality and morbidity of infantile eczema. J. of Pediat. 2, 169 (1933).*
- Lemaire, H. und Turquet, R., Le syndrome hyperpyrétique du nourrisson. Paris Méd. 13, 364 (1923).*
- Lesné, M., Les accidents aigus chez les eczémateux. Bull. Soc. Pediat. Paris. 36, 191 (1938).*
- Levi, R., Urticaria und spätexsudatives Ekzematoid. Diss. Freiburg. 1931.*
- Lundholm, V. I., Hereditary hypochromic anemia-A clinical-statistical study. Diss. Uppsala. 1939.*
- Moro, E. und Kolb, L., Über das Schicksal von Ekzemkindern. Mschr. f. Kinderhk. 9, 428 (1910).*
- , Uebererregbarkeit des vegetativen Nervensystems im Frühjahr und Ekzemtod. Münch. med. Wschr. 67, 657 (1920).*

- Müller, A., Zur Kenntnis der exsudativen Diathese. Arch. f. Derm. u. Syphil. 159, 25 (1929).
- Nelson, T., Constitution and allergic manifestations. J. of Allerg. 5, 124 (1933).
- v. Petheö, J., Über Ekzemtod. Mschr. f. Kinderhk. 27, 50 (1923).
- Pougeoise, O., La mort rapide à l'hôpital des nourrissons eczémateux. Diss. Paris. 1933.
- Ratner, B., Allergy in childhood. III. Its onset and natural progress. J. Amer. Med. Ass. 111, 2345 (1938).
- Rehn, H., Diffuses Ekzem. Herztod. Jahrb. f. Kinderhk. 13, 496 (1906).
- Rost, G. A. und Keller, Ph., Über die Spätperiode der exsudativen Diathese. Mschr. f. Kinderhk. 44, 49 (1929).
- Schoedel, H., Über den Ekzemtod. Diss. Erlangen. 1940.
- v. Schulthess Rechberg, H., Über das Schicksal der Ekzemkinder. Diss. Zürich. 1918.
- Schwartz, A. B., The cause of death in infantile eczema. J. of Pediat. 4, 172 (1934).
- Seebach, W., Nachuntersuchung von Ekzemkindern der Göttinger Hautklinik. Diss. Göttingen. 1938.
- Smyth, F. S., Bain, K. M. und Stallings, M., Infantile eczema. A study based on one hundred and sixty cases. J. Amer. Med. Ass. 97, 1291 (1931).
- Stransky, E. und Weber, O., Konstitutionspathologische Betrachtungen zur exsudativen Diathese. Jahrb. f. Kinderhk. 46, 317 (1921).
- Tachau, P., Problems of so-called infantile eczema. II. Atopic dermatitis. Act. Derm.-Vener. 20, 42 (1939).
- Waldenström, J., Studien über Porphyrie. Diss. Uppsala. 1937.
- Woringer, P., De l'eczéma à l'asthme. Bull. Soc. Pediat. Paris. 36, 406 (1938).
-





**Acta Chirurgica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark P. N. Hansen, S. Kjærsgaard; in Finland R. Faltin, F. Langenskiöld; in Norway J. Holst, J. Nicolaysen; in Sweden E. Key (Editor), G. Petré; in Iceland G. Thoroddsen, Reykjavik. Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

**Acta Dermato-Venereologica.** Editorial Board: in America H. Goodman; in Czechoslovakia F. Samberger; in Denmark C. Rash; in England H. Mac Cormac; in Holland S. Mendes Da Costa; in Norway H. P. Lie; in Sweden J. Almqvist, Sven Hellerström (Editor); in Switzerland Ch. Du Bois. Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Sturegatan 22, Stockholm.

**Acta Medica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark H. I. Bing, K. Faber Eggert Möller, C. Sonne, Erik Warburg; in Finland Gösta Becker, R. Ehrström, Östen Holsti, F. Saltzman; in the Netherlands A. A. Hijmans van den Bergh, W. A. Kuonen, L. Polak Daniels, P. Rullings, I. Snapper; in Norway Olav Hanssen, S. B. Laache, H. A. Salvesen, Olav Scheel; in Sweden G. Bergmark, I. Holmgren (Editor), Sven Ingvar. Subscription: 20 Sw. crowns in the Scandinavian countries and 25 Sw. crowns in other countries. Address: Acta Medica Scand., Stockholm.

**Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark E. Hauch; in Finland S. E. Wichmann; in Norway A. Sundé; in Sweden Erik Ahlström (Editor). Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Stockholm 5.

**Acta Oto-Laryngologica.** Editorial Board: in Denmark E. Schmiegelow; in Finland Y. Meurman; in Holland H. Burger; in Norway F. Leegaard; in Sweden G. Holmgren (Editor), G. Öhngren; in Switzerland F. R. Nager; in Hungary Z. de Lénárt. Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Hospital Sabbatsberg, Stockholm.

**Acta Odontologica Scandinavica.** Editorial Board: in Denmark E. Faber; in Finland J. Kivimäki; in Norway O. Grythe; in Sweden G. Y. Hildebrand (Editor). Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

**Acta Paediatrica.** Editorial Board: in Denmark C. E. Bloch, S. Monrad; in Finland Arvo Ylppö; in Holland E. Gorter, Cornelia de Lange, J. van Lookeren Campagne; in Norway Th. Frølich, C. Looft; in Sweden I. Jundell (Editor), A. Lichtenstern, Wilh. Wernstedt. Subscription: 20 Sw. crowns. Address: Artillerigatan 23, Stockholm.

**Acta Radiologica.** Editorial Board: in Denmark P. Flemming Møller, A. Reyn, in Finland C. G. Jansson, G. A. Wetterstrand; in Holland L. G. Heilbron, J. W. S. Henskenfeldt Jansen; in Norway S. A. Heyerdahl, H. Thue; in Sweden L. Edling; in Switzerland B. Gilbert, H. Schinz. Editor: G. Forssell; Sophiahemmetts Röntgeninstitut, Stockholm. Subscription: 25 Sw. crowns. Address: Tryckerigatan 2, Stockholm.

The articles in these Actas are published in English, French or German according to the decision of the author. Each volume comprises 500–600 pages, distributed in 4–6 occasional numbers.

**Acta Ophthalmologica.** Redactors: Fredrik Berg, Uppsala. Albin Dalén†, Stockholm. Emil Enroth, Helsingfors. Birger Malling, Oslo. Ejler Holm, København. Hans Ulrik Möller, København. Ingolf Schiøtz, Oslo. Mauno Vannas, Helsingfors. Edenda curaverunt: Ejler Holm, Hans Ulrik Möller. Subscription: Dan. Cr. 25.—

**Acta Orthopaedica Scandinavica.** Fundator: Patrik Haglund. Redactores: P. G. K. Bentzon: Aarhus. O. Chiewitz, København. G. Frising, Lund. Poul Gulldal, København. Sven Johansson, Göteborg. F. Langenskiöld, Helsingfors. E. Platou, Oslo. H. Sundt, Stavern, Norge. H. Waldenström, Stockholm. Redigenda curavit: P. G. K. Bentzon, Kathrinebjergvej 2, Aarhus. Subscription: Dan. Cr. 35.—

**Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.** Redactores: J. Forssman, Lund. H. Holth, Oslo. Poul Møller, København. E. Sjövall, Lund. Osv. Renkonen (antea Streng), Helsingfors. Tage Kemp, København. Georg Waaler, Oslo. Axel Wallgren, Helsingfors. Redigenda curavit: Tage Kemp, Tagensvej 14, København. Subscription: Dan. Cr. 35.—

**Acta Psychiatrica et Neurologica.** Redactores: Nils Antoni, Stockholm. B. Brouwer, Amsterdam. Harald Fabritius, Helsingfors. Mogens Fog, København. Hjalmar Helweg, København. Sv. Ingvar, Lund. Henry Marcus, Stockholm. G. H. Monrad-Krohn, Oslo. Väinö Mäkelä, Helsingfors. H. Stöhring, Lund. Gotth. Söderbergh, Göteborg. Ragnar Vogt, Oslo. Viktor Wigert, Stockholm. Cornelis Winkler, Utrecht. Redigenda curavit: Knud H. Krabbe, København, Dr. Tværgade 6. Subscription: Dan. Cr. 35.—

**Acta Tuberculosis Scandinavica.** Redactores: S. Bang, København. Axel von Bonsdorff, Nummela (Finland). J. Helmbeck, Oslo. A. Kristenson, Stockholm. Sig. Magnússon, Reykjavik. H. Møllgaard, København. Gustaf Neander, Stockholm. Alex. Tuxen, Vardhaugen (Norge). Editor: Dr. med. Niels Sjörslev, Fridtjof Nansens Plads 5, København Ø. Subscription: Dan. Cr. 35.—

Subscriptions and advertisement for these Acta should be forwarded under the names of the respective Acta, address: Einar Munksgaard, Norregade 6, Copenhagen. Manuscripts to be forwarded to the Editor or the redigenda curavit.

EINAR MUNKSGAARD — COPENHAGEN

## INDEX ACTORUM.

	Page.
GUNNAR EDGREN: Prognose und Erblichkeitsmomente bei Ekzema infantum. Eine klinisch-statistische Unter- suchung von Allergieerscheinungen . . . . .	1—204



